FACULTÉ DE MÉDECINE

BICHAT-BEAUJON

UNIVERSITÉ PARIS VII

ANNÉE 1973 1972

THÈSE

N° 4

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Béatrice BROCARD épouse BLANCHON

Née le 27 septembre 1946 à PARIS 10e

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . 1973

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ICTÈRES MORTELS DE LA RIFAMPICINE

(A propos de 3 observations personnelles)

Président : J. TURIAF, Professeur

F A C U L T E D E M E D E C I N E

BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1972 T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Béatrice B R O C A R D épouse B L A N C H O N

née le 27 septembre 1946 à PARIS 10è

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ICTERES MORTELS DE LA RIFAMPICINE

(à propos de 3 observations personnelles)

Président : J. TURIAF, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Mère

A mon Père,

qui a suscité ma vocation médicale,

qu'ils trouvent ici le témoignage de toute ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A mon Mari.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543920_0024

A Monsieur le Professeur TURIAF

Médecin des Hôpitaux de Paris
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

A qui je dois une grande partie de ma formation médicale.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de mon affection et de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. BLANCHON

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui a bien voulu me confier ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour la sollicitude et la haute compétence avec lesquelles il m'a constamment guidée dans sa réalisation.

A Monsieur le Professeur DEBRAY

A Monsieur le Professeur BASTIN

A Monsieur le Professeur MANDE

A Monsieur le Professeur TRICOT

Ils furent mes Maîtres durant mes années d'études.
Qu'ils trouvent ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

I N T R O D U C T I O N

La Rifampicine est venue apporter un puissant moyen de traitement de la tuberculose. Elle permet la stérilisation de tuberculoses pulmonaires étendues ou invétéreés jusqu'alors résistantes aux autres traitemants. Dans les formes moins historiques, elle a une telle efficacité que la durée des traitements, fixée jusqu'ici à I8 mois - 2 ans - est actuellement remise en question.

Cependant, les particularités de son métabolisme et de son élimination où le foie intervient au premier chef, la survenue non exceptionnelle de phénomènes de cytolyse accompagnés ou non d'ictère, posent le problème de la tolérance hépatique du médicament.

Ces incidents sont habituellement transitoires et n'ont pas toujours nécessité l'interruption du traitement.

Cependant, étant donné l'incertitude pronostique qui pèse sur le devenir des phénomènes de cytolyse tant à courte échéance qu'à échéance éloignée, il nous a semblé digne d'intérêt :

- de faire état d'observations personnelles où la mort était survenue au cours d'un traitement par la Rifampicine.
- de rechercher dans la littérature les faits analogues.
- de classer des documents et d'analyser les différents facteurs qui avaient concouru à une telle évolution.

Nous rappelerons ensuite les incidents moins exceptionnels et moins graves de cette thérapeutique.

L'étude de ces documents nous amènera à discuter certains problèmes

- le métabolisme de la Rifampicine ,

...

- sa toxicité hépatique propre,
- le rôle éventuel des médications associées,
- le rôle du terrain : âge, gravité de la tuberculose, état nutritionnel et état hépatique,
- l'intervention éventuelle des virus de rencontre.

Nous en viendrons ainsi à envisager :

- la posologie du médicament en fonction des circonstances.
- les méthodes de surveillance du traitement.

C'est ensuite que seront exposées les conclusions qui découlent de ce travail.

P L A N

I - les observations de mort au cours du traitement.

II - Classification des observations et analyse des facteurs paraîssant être intervenus dans l'évolution fatale.

III - Rappel des incidents plus couramment rencontrés au cours des traitements antituberculeux comportant de la Rifampicine.

IV - Métabolisme de la Rifampicine.

V - Problème de l'hépatotoxicité propre de la Rifampicine.

VI - Rôle des médications associées.

VII - Rôle du terrain.

VIII - Rôle des virus de rencontre.

IX - Pronostic.

X - Posologie de la Rifampicine.

XI - Surveillance du traitement.

XII - Conclusions.

I - LES OBSERVATIONS DE MORT AU COURS DU TRAITEMENT.

A - OBSERVATIONS PERSONNELLES.

OBSERVATION N° I

Monsieur Etienne T..., âgé de 65 ans est un instituteur en retraite non dénutri mais amaigri, pesant 55 kg, buveur d'eau, qui est hospitalisé pour une tuberculose pulmonaire bilatérale hautement fébrile, très déprimé par sa maladie.

Son foie peut être présumé sain ; cependant, le bilan biologique fait avant tout traitement montre quelques anomalies :

- hypothrombinémie à 50 %,
- baisse du rapport alb/glob. : I,I4,
- augmentation des α_2 globulines : I5 % ,
- perturbation du test de Gros : I,80 ml,

. la B. S. P. de départ est normale : K_I = II,5 %,

. il n'y a pas eu de ponctio-biopsie hépatique faite avant traitement.

. Le traitement antituberculeux est mis en route le IO décembre et comprend :

- Rifampicine : 600 mg/j soit I0,90 mg/kg/j.
- I. N. H. : 600 mg/j soit I0,90 mg/kg/j.
- Ethambutol : I 500 mg/j.

. Le 20 décembre, soit I0 jours après le début du traitement, apparaît sans phase préictérique :

- un ictère généralisé avec anoréxie et asthénie, sans hépathomégalie.
- qui s'accompagne biologiquement (bilan du 22 décembre)

. d'une hyperbilirubinémie à 34 mg/1,
essentiellement conjuguée : 29 mg/1,
. d'un taux de prothrombine abaissé à 40 % .
. de tests de floculation perturbés :
. Gros : I,25 ml,
. Hanger : +++,
. Rouge colloïdal : ++,
. et d'une élévation importante des transaminases :
S. G. O. T. : 720 u.
. S. G. P. T. : 960 u.

De tels chiffres font se demander s'il ne s'agit pas d'un ictère viral, mais la recherche d'Antigène Australia revient négative.

. Le traitement est donc modifié, la Rifampicine est arrêtée le 2I décembre. I. N. H. et E M B. étant conservés.

. On observe alors un retour progressif à la normale en I5 jours.

Et le 5 janvier, un bilan hépatique montre :
. une bilirubinémie à 7 mg/1,
. un taux de prothrombine à 70 %,
. des transaminases S. G. O. T. à 45 u.
S. G. P. T. à 30 u.

. Le 7 janvier, la Rifampicine est de nouveau prescrite à la dose d'une gélule de 300 mg par jour, en raison de la gravité de sa tuberculose bilatérale et étendue.

. Le I4 janvier, soit 7 jours après la reprise de la Rifampicine
-l'ictère réapparaît progressivement,
- s'accompagnant
. d'une hyperbilirubinémie à 30 mg/1, portant essentiellement sur la bilirubine directe : 25 mg/1 ,
. d'une hypoprothrombinémie à 42 % ,

...

. des tests de floculation perturbés :

Gros : 0,80 ml,

Hanger : +.

. et d'une élévation des transaminases discrète :

S. G. O. T. : 80 u.

S. G. P. T. : 100 u .

- Une nouvelle recherche d'Antigène Austria est pratiquée le 14 janvier et revient négative.

. La rifampicine est à nouveau stoppée le 15 janvier mais l'état du malade s'aggrave peu à peu et il meurt 12 jours plus tard dans un tableau d'hyperthermie et de collapsus.

L'autopsie est pratiquée 36 heures après la mort.

L'examen histologique du foie montre :

- essentiellement une NECROSE des hépatocytes intéressant surtout les régions centro-lobulaires ; il s'agit tantôt d'une nécrose de liquéfaction, tantôt d'une lyse totale des cellules.
- Une stéatose modérée intéressant aussi bine les zones nécrosées que le parenchyme non lésé.
- Des infiltrats inflammatoires à lymphocytes et à polynucléaires répartis un peu partout dans le parenchyme.
- La cholestase est très modérée.
- il n'y a pas d'hémosidérose

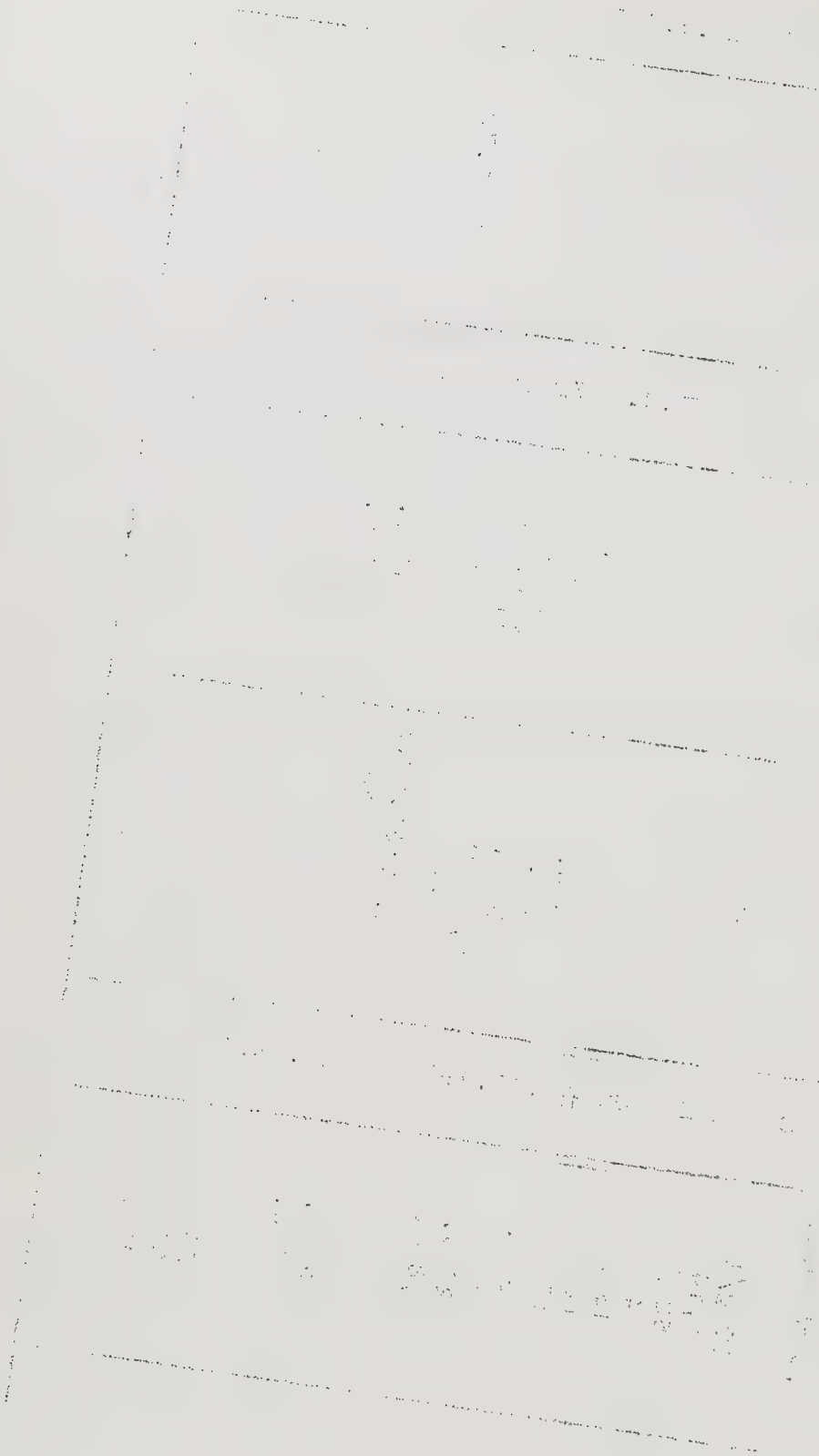
....

BILAN HEPATIQUE	Avant Traitement 10.12.71		10 jours après le début du traitement 1ère poussée 22.12.71	Avant la reprise de la Rifampicine 5.1.72		7 jours après la reprise de R. à mi-dose rechute 14.1.72	
1 HEPATO-CELLULAIRE							
. Temps de Quick	50 %		40 %	70 %		42 %	
2 CHOLESTASE							
. Bilirubine totale	3 mg/l		34 mg/l	7 mg/l		30 mg/l	
directe			29 mg/l			25 mg/l	
indirecte			5 mg/l			5 mg/l	
. Cholestérol total	2 g/l		1,84 g/l			1,80 g/l	
. Phosphatases alcalines	1,8 mU mol.		3 mU mol.			0,80 mU Mol.	
3 SIGNES INFLAMMATOIRES							
. Protides totaux	60 g/l		52 g/l				
. Rapport A/G	1,14		1,2				
. Albumine	52 %						
. Globuline α_1	4 %						
α_2	15 %						
β	12 %						
γ	17 %						
. Mac Lagan	2 u.		3 u.	10 u.			
. Hanger	0		+++	+			
. Kunkel Phénol	20 u.		24 u.	20 u.			
. Gros	1,8 ml		1,25 ml	1,50 ml			
. Rouge colloïdal	0		++	+			
4 CYTOLYSE			20.12.71:22.12.71				
. S. G. O. T.	28 u.		720 576	45 u.		10.1.72	
. S. G. P. T.	16 u.		960 432	30 u.		25	
						20	
5 TRAVERSEE							
. B. S. P. 8'	58 %					76 %	
15'	36 %					60 %	
45'	13 %					70 %	
6 ANTIGENE AUSTRALIA			(-)			(-)	

RIFAMPICINE du 10.12.1971 au 21.12.1971

RIFAMPICINE du 7.1.1972 au 15.1.1972

DECEDE le 26.1.1972



DISCUSSION

TERRAIN.

Il s'agit d'un homme d'un certain âge, 65 ans, non dénutri mais amaigri, pesant 55 kg.
chez qui existait depuis 2 mois une altération de l'état général avec : fièvre, anorexie et amaigrissement qui font découvrir une tuberculose pulmonaire grave bilatérale.
. sans aucun antécédent hépatique prélable.

Les perturbations biologiques notées trouvent leur signification dans l'existence même de cette tuberculose hautement fébrile en particulier l'élévation des gammaglobulines en sont le reflet direct.

De plus, l'on sait que les épreuves biologiques ne sont pas strictement spécifiques du foie, et que les tuberculoses peuvent retentir directement sur le foie.

Enfin, l'état dépressif qu'à entraîné la survenue de cette tuberculose chez ce patient n'a pas facilité l'alimentation quotidienne et a rendu la réalisation du traitement parfois difficile.

MODALITES DES ACCIDENTS.

. Le premier accident est un ictère.

- survenu sans phase préictérique et surtout très précocement puisqu'il apparait au IO ème jour du traitement antituberculeux.
- s'accompagnant d'anorexie, d'asthénie et d'un gros foie.
- il s'agit d'un ictère à bilirubine conjuguée fortement cytolytique, c'est là son caractère important :

S. G. O. T. : 720 u.

S. G. P. T. : 960 u.

...

- il a été d'évolution régressive assez rapide - I5 jours - tant sur le plan clinqiue que biologique après l'arrêt de la Rifampicine seule.

. Le deuxième ictère survient 7 jours après la reprise de la Rifampicine.

- il est peu cytolytique, en effet le taux des transaminases reste assez faible : S. G. P. T. I00 u,

S.G. O. T. 80 u .

- il a été d'évolution mortelle en I2 jours bien que la Rifampicine ait été arrêtée. Malgré la faible élévation des transaminases lors de ce deuxième épisode, l'examen histologique a montré une nécrose hépatocytaire massive.

ROLE DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX.

a) Rôle des médicaments :

- On ne connaît pas d'hépatotoxicité propre de l'Ethambutol.

- L'I. N. H. ne semble pas directement en cause dans la survenue de cet ictère, en effet la première poussée a regressé bien que l'I. N. H. ait été poursuivi.

- Quant à la Rifampicine, son rôle est surtout mis en cause, du fait de la rechute de l'ictère observée lors de sa réintroduction dans le traitement.

Mais est-ce le fait de la Rifampicine seule ou de son association aux autres drogues : E. M. B. , mais surtout à l'I.N.H. ? Nous reviendrons longuement sur ces discussions.

ROLE DES DOSES.

- L'E. M. B. a été donné aux doses habituelles.

-L'I. N. H. a été donné à la dose de 600 mg par jour pour un homme

...

de 55 kg, soit une dose relativement forte puisque proche de II mg/kg/j (I0,90) alors que les doses habituelles, surtout lorsqu'associées à la Rifampicine, ne doivent pas dépasser I0 mg/kg/j. Mais l'I. N. H. se présentant en comprimés de I50 mg, on conçoit qu'il a été plus commode de donner 4 Comprimés par jour.

- La Rifampicine.

. Lors du traitement initial, elle est donnée à la dose de 600 mg/j soit II mg/kg/jour, donc dose légèrement élevée.

Mais il s'agissait d'un sujet au foie présumé sain et dont la courbe d'élimination de la B. S. P. avant traitement était normale.

. Lors de la réinduction, elle est donnée à la dose de 300 mg/kg par jour.

En résumé

Un certain nombre de facteurs plaident en faveur d'un accident thérapeutique.

- La précocité de survenue de l'ictère ; en effet, l'on sait que les accidents hépatiques de la Rifampicine se produisent dans les premiers jours de traitement.

- La rechute de celui-ci, lors de la réinduction et cet argument nous paraît décisif.

- la recherche de l'Antigène Australia négative car comme nous le verrons, les ictères à Australia positif observés lors des traitements sont beaucoup plus tardifs et surviennent schématiquement autour du 3ème mois.

CONCLUSION

Homme de 65 ans, amaigri, mais non dénutri, atteint d'une tuberculose pulmonaire grave bilatérale et étendue, fébrile, sans antécédent hépatique, sans éthylisme, porteur avant traitement de quelques anomalies biologiques dont la spécificité est peut être liée à un retentissement de sa maladie

...

tuberculeuse qu'à une légère atteinte hépatique, chez qui on observe au IOè jour du traitement un ictère regressif avec l'arrêt de la Rifampicine, puis une rechute de cet ictère au 7è jour après la réintroduction de la Rifampicine. cette rechute sera mortelle.
L'histologie montre une nécrose cellulaire massive.

OBSERVATION N° 2

Monsieur Alfred D..., âgé de 70 ans, est tout d'abord hospitalisé en chirurgie (I5.I2.I97I) pour méloena suivi de rectorragies.

Il existe depuis 2 mois une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement, fébricule, anorexie.

Il est transféré en médecine le 24 décembre pour tuberculose grave excavée du sommet droit.

. A l'entrée :

- Il s'agit d'un homme dénutri, pesant 45 kg.
  d'un éthylique chronique, buvant I,5 litre de vin par jour.

Cliniquement
. hépatomégalie dépassant de 3 travers de doigt le rebord costal, à bord inférieur tranchant, à surface lisse.
. avec matité des flancs,
et petit déplissement de l'ombilic.
. à la fibroscopie on trouve des varices oesophagiennes.

Sur le plan biologique : 28.I2.
.bilirubinémie totale : I7 mg/l,

...

. cholestérol total : I,65 g/l,
.phosphatases alcalines : 66 U.I.,
. taux de prothrombine : IO %,
. protides totaux : 63 g/l,
avec baisse alb/glob. : 0,53,
. hypoalbuminémie à 35 %
. hyperglobulinémie : alpha I : 8%
alpha 2 : I4 %
bêta : 20 %
gamma : 23 %
. tests de floculation perturbés :
- Mac Lagan : I5 u.
- Hanger : ++.
- Kunkel Phénol : IO u.
- Kunkel Zinc : 23 u.
les transaminases :
- S. G. P. T. sont à 3 mU/ml (N : 2,5 à I7).

Il s'agit de toute évidence d'une cirrhose chez un grand éthylique.

. Le traitement antituberculeux est mis en route le 3 janvier, associant :
- Rimifon : 600 mg (I3,33 mg/kg/j.),
- Ethambutol : 750 mg,
- Streptomycine : I g I. M.

Le 7 janvier la Strepto est arrêtée et on commence :
- la Rifampicine d'abord alternant un jour sur deux 600mg I jour, 3oo mg l'autre jour, pendant I semaine puis 300 mg/jour.

Le I4 janvier la dose d'I. N. H. est diminuée à 450 mg/j.

Avant de commencer la Rifampicine, une B. S. P. est faible et montre

$K_I = 3,5\ \%$
$K_2 = 0,5\ \%$ donc l'élimination est très faible.

...

. L'évolution est suivie tant sur le plan clinqiue que biologique.

Le II janvier : taux de prothrombine : 80 %,
S. G. P. T. : 2,5 mU/ml,
S. G. O.T. : I2 mU/ml.

Le I8 janvier, soit II jours après le début de la Rifampicine on note :
: une hyperbilirubinémie à 27 mg/l
surtout directe : I8 mg/l,
. sans élévation des transaminases
S. G. P. T . : 2,5 mU/ml,
S. G. O. T . : I6 mU/ml.

Le 3 février, après 27 jours de Rifampicine, on note :

Sur le plan clinique :

. une baisse de l'état général ave
asthénie,
anoréxie,
déshydratation,
la température est normale.
. un subictère,
. des urines foncées, diminuées de volume.
. des selles de coloration normale.

et à l'examen :

. une augmentation de la petite ascité notée au départ.
. un foie peut-être diminué de volume mais l'abdomen est météorisé, ce qui rend l'appréciation difficile.
. un coma avec abolition des R. O. T. aux membres inférieurs, Babinski droit sans hypertonie.

Sur le plan biologique

. une hyperbilirubinémie totale : 34 mg/l, portant essentiellement sur la bilirubine directe : 20 mg/l.

...

. une élévation des phosphatases alcalines : II9 UI
(N : 40 à 45),
. un cholestérol total à I,65 g/l,
. des pr tides totaux à 73 g/l,
abaissement de l'albumine : 29 %,
élévation des alpha$_{I}$ globuline : 6 %,
et bloc bêta gamma : 56 %,
. des tests de floculation perturbés :
Hanger : ++++,
Mac Lagan : 34 u.,
Kunkel Phénol : I4 u.,
Kunkel Zinc : 40 u.
. les transaminases restent à des chiffres normaux :
S. G. P. T. : IO mU/ml.
. épreuve à la B. S. P. :
K_{I} : 4,07 %.
. il n'a pas été fait de recherche d'Antigène Australia.

Le 7 février, apparaît une hyperthermie à 38°2.

Le malade meurt le 9 février, soit I mois après le début du traitement par la Rifampicine.

L'autopsie est pratiquée le II février. Elle retrouve :

- une ascite peu importante,
- une rate normale,
- un foie pesant I,370g,
  : pâle,
  . de consistance dure,
  . de taille normale,
  . présentant une micronodulation du lobe gauche et une congestion du lobe droit.

...

- des reins normaux, surrénales normales.
- pas de signe d'hypertension portale.

A l'histologie

a) les poumons : bronchopneumonie aiguë purulente, bilatérale ; tuberculose évolutive de l'apex du poumon droit et pachypleurite à ce niveau. Hamartochondrome du poumon gauche.

b) le foie est le siège d'une stéatose massive à petites et moyennes vésicules. Les espaces portes sont épaissis et fibreux et contiennent un infiltrat lymphocytaire. Il existe, en outre, une fibrose extensive à point de départ portal qui réalise parfois des anneaux. Il y a de discrets dépôts de fer.

c) la rate est fibro-congestive.

d) les surrénales : capsule fibreuse, fibrose au sein du parenchyme. On voit de très nombreux ilôts de déplétion spongiocytaire dans les deux surrénales.

e) les reins sont peu lésés, en dehors d'une discrète fibrose du cortex. Quelques tubes présentent des aspects "thyroïdien".

f) le pancréas est subnormal.

g) la thyroïde est fibreuse.

h) la prostate est adénomyomateuse.

i) le myocarde : les piliers sont fibreux, le reste du myocarde est normal.

Conclusion du Professeur PAILLAS :

- La mort est due à une bronchopneumonie aiguë, purulente, bilatérale,
- Tuberculose évolutive de l'apex du poumon droit,
- Hamartochondrome pulmonaire du lobe supérieur gauche,
- Cirrhose et stéatose hépatiques.

...

BILAN HEPATIQUE	Avant Traitement 28.12.71		3.1.72		Après 8 jours de traitement comportant de la Rifampicine. 18.1.72	Apparition du subictère 27 j. après le début de la R. 3.2.72	
1 HEPATO-CELLULAIRE							
. Temps de Quick	100 %						
2 CHOLESTASE							
. Bilirubine totale	17 mg/l		11 mg/l		27 mg/l	34 mg/l	
directe			0		18 mg/l	20 mg/l	
indirecte			11 mg/l		9 mg/l	14 mg/l	
. Cholestérol total	1,65 g/l					1,65 g/l	
. Phosphatases alcalines	66 u. I.					119 u. I.	
3 SIGNES INFLAMMATOIRES							
. Protides totaux	63 g/l		66 g/l			73 g/l	
. Rapport A/G	0,53					0,28	
. Albumine	35 %		36 %			29 %	
. Globuline α_1	8 %		7 %			6 %	
α_2	14 %		13 %			9 %	
β	20 %		18 %			} 56 %	
γ	23 %		26 %			}	
. Mac Lagan	15 u.					34 u.	
. Hanger	++					++++	
. Kunkel phénol	10 u.					14 u.	
. Kunkel zinc	23 u.					40 u.	
4 CYTOLYSE							
. S. G. O. T.			14 mU/ml		16 mU/ml		
. S. G. P. T.	3 mU/ml		2,5 mU/ml		2,5 mU/ml	10 mU/ml	
. fer sérique			50 γ %				
. coefficient saturation			31 %				
5 TRAVERSEE							
. B. S. P.			K_1 = 3,5 %		K_1 = 4,07 %		
			K_2 = 0,5 %				

Traitement : I. N. H. : 600 mg + EMB : 750 mg + Strepto. : 1 g débuté le 3.1.1972.

Arrêt de la Streptomycine le 7.1.1972 remplacée par RIFAMPICINE : 1 gél./j. alternant avec 2 gél./j. pendant 1 semaine, puis 1 gélule par jour.

DECEDE le 9.2.1972

- Adénomyome de la prostate.
- Ascite et pachypleurite.
- Il n'a pas été trouvé de lésions expliquant les rectorragies et le méléna.

DISCUSSION

LE TERRAIN

. il s'agit d'un homme âgé : 70 ANS,

. très dénutri, pesant 45 kg,

. chez qui existait depuis 2 mois une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement, fébricule.

. atteint d'une tuberculose pulmonaire étendue et largement excavée du sommet droit.

. ethylique chronique porteur d'une cirrhose prouvée par

. la clinique	- hépatomégalie,
	- ascite,
	- hémorragie digestive.
. la biologie	- cholestérol total abaissé : I,65g/l
	- phosphatases alcalines élevées : 66 u.I.
	- hypoalbuminémie : 35% soit 22g/l,
	- et hyper bêta et gamma globulinémie 20 % et 23 % .
	- perturbation des tests de floculation.
. et l'autopsie	-"cirrhose et stéatose hépatiques".

MODALITES DES ACCIDENTS.

. Il s'agit d'une aggravation de la maladie hépatique sous des influences diverses :

...

- au début la décompensation est liée à la survenue d'une hémorragie digestive.
- le très mauvais état général et la gravité même de la tuberculose peuvent être mis en cause.
- au stade final la décompensation peut être mise sur le compte de l'agression infectieuse suppurée pulmo-
= naire retrouvée à l'examen anatomopathologique fait lors de l'autopsie.

ROLE DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX

La chimiothérapie antituberculeuse ne semble jouer soit aucun rôle, soit un rôle bien accessoir dans la survenue de la décompensation irréversible.

. En effet

- la survenue de cette décompensation a été relativement tardive par rapport à la date de début du traitement (30 jours).
- On ne trouve pas de signe de cytolyse :
  . les taux de transaminases sont restés normaux.
  . l'histologie n'a pas montré de cytolyse hépatique.

. Les doses

- de Rifampicine ne sont pas non plus à retenir :
  . il n'y a pas eu de surdosage (max. : 10 mg/kg/j.) bien que chez un cirrhotique les doses doivent être plus faibles.
  . le type direct de la bilirubine n'est pas non plus en faveur d'une compétition de la Rifampicine gênant l'élimination de la bilirubine.
  . l'I. N. H. par contre a été donné à dose un peu forte : 13,33 mg/kg/j.

Mais nous ne pensons pas que le facteur thérapeutique soit intervenu.

...

C O N C L U S I O N

Homme de 70 ans, dénutri, atteint de tuberculose pulmonaire grave et étendue, cirrhotique, ayant succombé aux progrés de sa maladie hépatique.

OBSERVATION N° 3.

Monsieur Alexis A..., âgé de 67 ans, est originaire de Tunisie, ancien marchand des quatre saisons, il est hospitalisé le 26 Octobre dans un état grave.

. Sujet présentant depuis un an une altération progressive et sévère de l'état général avec :

. amaigrissement massif de I5 kg, pesant actuellement 4I kg,

. asthénie et fébricule s'accompagnant de symptômes respiratoires avec dyspnée, expectoration et douleur hémi-thoracique gauche qui amènent à découvrir une tuberculose pulmonaire bilatérale étendue et multi-cavitaire, hautement bacillifère.

. les tests tuberculiniques : I. D. à I0 et 50 u. resteront négatifs.

. Comme antécèdent on retrouve,

. un ulcère gastro-duodénal à l'âge de 30 ans,

. une lithiase urinaire ancienne,

. une tuberculose pulmonaire apicale gauche vers l'âge de 30 ans, soignée à domicile (autour des années I935).

- On ne retrouve aucun antécèdent hépatique, en particulier pas d'antécèdent éthylique chez ce malade qui boit de l'eau.

Son foie peut être présumé sain, il est cliniquement normal, il n'est pas fait de bilan hépatique avant traitement.

...

. Le traitement antituberculeux est mis en route le 27.IO.I972.

Il comprend :

- Rifampicine : 600 mg/j soit I4,6 mg/kg/j
- I. N. H. : 600 mg/j soit I4,6 mg/kg/j
- Ethambutol :I250 mg/j.

. Le 30 octobre, soit 3 jours après le début du traitement, un premier bilan hépatique est fait à titre systématique.

Il montre :

- un taux de prothrombine à 60 %,
- un cholestérol total normal à 2,35 g/l,
- des phosphatases alcalines élevées à I60 mU/ml (N : 30 à 85 mU/ml).
- des protides totaux à 70 g/l.
  . une hypoalbuminémie importante à 27 g/l (N : 39 - 45).
  avec globulines élevées 43 g/l (N : 29 - 35).

légère hyper	$alpha_I$	4,5 g/l	(N : 2 à 4).
	$alpha_2$	9 g/l	(N : 5 à 7).
	bêta	IO g/l	(N : 9 à II).
légère hyper	gamma	I9,5 g/l	N : II à I5).

- des tests de floculation :

Thymol	: 23
Kunkel Zinc	: 25
Bunstein	: 27

- des transaminases normales :

S. G. O. T. : I5 mU/ml (N : 7 à 40 mU/ml).
S. G. P. T. : I5 mU/ml (N : 7 à 40 mU:ml).

. Le 3 novembre, soit 7 jours après le début du traitement, un deuxième bilan hépatique comme surveillance du traitement :

- une élévation des phosphatases alcalines : 225 mU/ml.
- et une élévation importante des transaminases :

S. G. O. T. : 575 mU/ml
S. G. P. T. : 350 mU/ml.

...

. Dans la nuit du 3 au 4 novembre apparaîssent nausées et vomissements, sans fièvre.

. Le 4 novembre survient un subictère, donc après 8 jours de traitement.

. La Rifampicine est immédiatement arrêtée.

. L'ictère se généralise, reste peu intense et s'accompagne :

- de troubles digestifs à type de nausées et de vomissements.
- et d'une hostilité marquée de la part du malade.

. Après une brève amélioration, son état va rapidement s'aggraver :
dès le 6 novemnre, donc 48 heures après le début de l'ictère, on note l'apparition de troubles de la conscience.

. le 6 novembre, un nouveau bilan est fait :

. bilirubine totale 42 mg/l
directe 32 mg/l
indirecte IO mg/l
. S. G. O. T. 500 mU/ml
. S. G. P. T. 375 mU/ml.
. taux de prothrombine : 38 % .

. le 7 novembre, son état s'est encore aggravé, le malade est obnubilé.
Les tests hépatiques montrent :

. biliribine totale 56 mg/l
directe 36 mg/l
indirecte 20 mg/l
. cholestérol total I,75 g/l
. phosphatases alcalines I,80 mU/ml
. S. G. O. T. 750 mU/ml
. S. G. P. T. 425 mU/ml.

...

BILAN HEPATIQUE		3 jours après le début du traitement. 31.10.72	7 jours après le début du traitement. 3.11.72		6.11.72	11 j. après le début du traitement au 3è j. de l'ictère 7.11.72	
1 HEPATO-CELLULAIRE							
. Temps de Quick		60 %			38 %	42 %	
2 CHOLESTASE							
. Bilirubine totale					42 mg/l	56 mg/l	
directe					32 mg/l	36 mg/l	
indirecte					10 mg/l	20 mg/l	
. Cholestérol total		2,35 g/l				1,75 g/l	
. Phosphatases alcalines		160 mU/ml	225 mU/ml			180 mU/ml	
3 SIGNES INFLAMMATOIRES							
. Protides totaux		70 g/l	68 g/l			63 g/l	
. rapport A/G		0,63				0,97	
. Albumine		27 g/l				31 g/l	
. Globuline α_1		4,5 g/l				3,5 g/l	
α_2		9 g/l				5,5 g/l	
β		10 g/l				7 g/l	
γ		19,5 g/l				16 g/l	
. Thymol		23					
. Kunkel zinc		25					
. Burstein		27					
4 CYTOLYSE							
. S. G. O. T.		15 mU/ml	575 mU/ml		500 mU/ml	750 mU/ml	
. S. G. P. T.		15 mU/ml	350 mU/ml		375 mU/ml	425 mU/ml	
5 ANTIGENE AUSTRALIA						(-)	

DEBUT DU TRAITEMENT LE 27.10.1972

I. N. H. : 600 mg/j. - RIFAMPICINE : 600 mg/j. - EMB. : 1250mg

Apparition le 4.11.1972 de l'ICTERE après 8 jours de traitement. Arrêt immédiat de la RIFAMPICINE.

D E C E S le 7.11.1972 dans la nuit.

Une recherche d'Antigène Australia reste négative.

. Le malade meurt dans la nuit du 7 au 8 novembre, soit au 3ème jour de l'ictère, dans un tableau de coma hépatique.

. Une ponction biopsie hépatique est faite une heure après la mort, et montre une nécrose hépatocytaire.

. A l'autopsie, l'examen histologique du foie met en évidence une nécrose importante et étendue du parenchyme hépatique. (Vérification faite neuf heures après la mort).

DISCUSSION

LE TERRAIN

. Il s'agit d'un homme âgé : 67 ans,

. Dénutri, ayant maigri de façon massive, (15 kg) rapide (en un an).

. Qui présentait depuis un an une altération progressive et sévère de l'état général avec asthénie, fébricule et amiagrissement en rapport avec une tuberculose pulmonaire très grave, bilatérale, étendue, multicavitaire et hautement bacillifère.

. Ce malade négligeait sa maladie et refusait de se soigner. Cette hostilité qui s'est poursuivie pendant l'hospitalisation n'a pas facilité l'alimentation quotidienne et a rendu la réalisation du traitement difficile.

. On ne retrouve aucun antécédent hépatique chez ce malade, en particulier son foie peut être présumé sain.

. Le premier bilan hépatique, demandé avant la mise en route du traitement, mais fait 3 jours après le début de celui-ci montre des altérations en rapport avec son atteinte de l'état général et sa tuberculose fébrile :

...

- Hypoalbuminémie 27 g/l
- hyper alpha$_2$globulinémie 9 g/l

mais les transaminases sont normales :

S. G. O. T. : I5 mU/ml S. G. P. T. : I5 mU/ml.

MODALITES DES ACCIDENTS

. C'est 7 jours après le début du traitement qu'un bilan hépatique met en évidence l'élévation des transaminases :

S. G. O. T. : 575 mU/ml

et S. G. P. T. : 350 mU/ml.

accompagnée d'une élévation des phosphatases alcalines à 225 mU/ml.

quelques heures plus tard apparaîssent nausées, vomissements, fièvre, annonçant la survenue de l'ictère, au 8ème jour du traitement.

. cet ictère, cutanéomuqueux, restera peu foncé, il;s'accompagne :

cliniquement : . de quelques troubles digestifs (nausées, vomissements)
. il n'y a pas de gros foie à l'examen.

biologiquement : . hyperbilirubinémie : 42 mg/l puis 56 mg/l,
surtout conjuguée : 32 mg/l puis 36 mg/l,
. hypoprothrombinémie: 38 %,
. hypertransaminasémie :
S. G. O. T. : 500 puis 750 mU/ml,
S. G. P. T. : 375 puis 425 mU/ml.

Une recherche d'Antigène Australia est revenue négative.

Cet ictère cholestatique et cytolytique a évolué très rapidement vers la mort en 3 jours, malgré l'arrêt immédiat de la Rifampicine dès son apparition.

...

- La cytolyse est confirmée par l'examen histologique du foie qui montre une nécrose importante et très étendue du parenchyme.

LE ROLE DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX

. Ce malade a reçu l'association :

RIFAMPICINE - I. N. H. - ETHAMBUTOL

; Les doses administrées ont été élevées pour un homme de 4I kg :

. I. N. H. : I4, 6 mg/kg/j.

. Rifampicine : I4,6 mg/kg/j.

. Ethambutol : 30,5 mg/Kg/j.

C O N C L U S I O N

En résumé, chez ce malade de 67 ans, dénutri, à l'état général très altéré, sans antécédent hépatique et en particulier sans passé éthylique, atteint d'une tuberculose pulmonaire très grave, un traitement comportant l'association : I. N. H., Rifampicine, Ethambutol à doses élevées à été entrepris.

Huit jours après le début de ce traitement, ce malade fait un ictère cholestatique à bilirubine surtout conjuguée et cylotytique qui évoluera rapidement vers la mort en 3 jours dans un tableau de coma hépatique.

Cette observation est à rapprocher de notre premier cas personnel. La survenue, chez cet homme au foie antérieurement sain, d'un ictère mixte de survenue si précoce, au 8ème jour, met en cause le rôle de la thérapeutique.

Le rôle d'un virus semble en effet pouvoir être écarté étant donné l'absence d'Antigène Australia.

°

° °

B - LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE .

I - OBSERVATION N° 4

TACQUET, SAVINEL, DEVULDER, DUTHOIT :

Monsieur Abel D..., âgé de 57 ans, débitant de boissons est un éthylique atteint de cirrhose hypertrophique, polynévrite et manie délirante.

Il est hospitalisé pour une rechute de tuberculose pulmonaire ancienne, traitée irrégulièrement depuis 5 ans et dont les bacilles tuberculeux sont devenus polyrésistants.

. En juillet, devant les lésions multi-cavitaires bilatérales très bacillifères chez cet homme non dénutri, pesant 69 kg, un traitement associant :

I. N. H., Ethionamide, Strepto en perfusion I. V.

à la Rifampicine à la dose de 900 mg/j soit I3 mg/kg/j est entrepris.

. A cette date, les tests fonctionnels hépatiques sont normaux mais il existe une hyper alpha$_2$bêta globulinémie.

. 5 mois après le début de la Rifampicine apparaît un ictère généralisé avec hyperbilirubinémie totale : 79 mg/l

directe: 53 mg/l

indirecte: 26 mg/l

et augmentation discrète des transaminases : S. G. O. T. : 95 u/ml

S. G. P. T. : 90 u/ml

tableau fréquemment observé au cours des grandes stéato-fibroses.

. Malgré l'arrêt de la Rifampicine, l'évolution est fatale en 20 jours dans un tableau d'ictère grave avec coma hépatique et hémorragies digestives.

...

C O N C L U S I O N

L'évolution fatale semble liée aux progrès de la cirrhose hépatique; en effet, il ne semble pas qu'intervienne une hépatiqe d'inoculation en raison du faible taux des transaminases.

La responsabilité exclusive des médicaments, malgré l'association de produits pouvant avoir une action hépatotoxique (I. N. H., TREVINTIX, RIFAMPICINE) est possible mais peu vraisemblable étant donné la longue tolérance de ces médicaments : 5 mois.

Tout se passe comme si ce cirrhotique avait succombé tant aux progrès de sa tuberculose pulmonaire, qu'à l'aggravation de sa maladie hépatique.

2 - QUATRE OBSERVATIONS DE LESOBRE, RUFFINO, TEYSSIER, ACHARD, BREFORT.

OBSERVATION N° 5

Monsieur O..., âgé de 59 ans, ancien "cadre", est hospitalisé pour une rechute de tuberculose pulmonaire.

Il s'agissait d'un éthylique, en décompensation ictéro-oedémato-ascitique à l'entrée dont le bilan biologique hépatique avant traitement montrait :

. bilirubine totale 23 mg/l
. cholestérol total I,70 g/l
. rapport E/T 0,47
. transaminases
S. G. O. T. 25 u
S. G. P. T. 27 u

. non dénutri pesant 73,400kg

...

. Il est mis au traitement antituberculeux associant :

. I. N. H. 600 mg
. PASALCA I5 g
. RIFAMPICINE 600 mg/j.

. Au 9ème jour du traitement on observe une aggravation de l'ictère et de l'insuffisance cellulaire hépatique :

. Bilirubine totale I90 mg/l
conjuguée I70 mg/l
. Cholestérol total 0,90 g/l
. rapport E/T 0,40
. S. G. O. T. 65 u.
. S. G. P. T. 30 u.

. Dès l'aggravation de l'ictère, le traitement est interrompu.

Le malade est décédé huit jours plus tard dans un tableau de coma hépatique.

Il n'y a pas eu de vérification anatomopathologique.

C O N C L U S I O N

Malade de 59 ans, éthylque chronique, porteur d'une cirrhose en grande décompensation ictéro-oedémato-ascitique, tuberculeux, non dénutri, chez qui est noté, au 9ème jour d'un traitement associant de la Rifampicine (donnée à des doses habituelles), à de l'I. N. H. et du P. A. S. , une aggravation brutale de la décompensation hépatique qui aboutira à la mort en une semaine.

...

OBSEVATION N° 6

Monsieur S..., âgé de 44 ans, garçon de café, éthylique connu, en très mauvais état général est hospitalisé pour une tuberculose pulmonaire très étendue, excavée, bacillifère.

Il n'y a pas de bilan hépatique fait avant traitement.

. Il est mis au traitement :

- Rifampicine 600 mg/j.
- I. N. H. 450 mg/j.
- Streptomycine I g/j.
- Prothionamide 500 mg/j.

. Au 9ème jour du traitement est apparu :

. un ictère

. avec . hyperbilirubinémie à 26 mg/l.
conjuguée I6 mg/l.

. élévation des phosphatases alcalines : I2 U.B.

. cholestérol total : I,IO g/l
estérifié : 0,60 g/l

. rapport E/T : 0,54

. hypertransaminasémie modérée
S. G. O. T. : 50 u.
S. G. P. T. : 44 u.

. tests de floculation perturbés.

. Le malade décède rapidement, ictérique, dans un tableau cachectique irréversible.

C O N C L U S I O N

Malade de 44 ans, éthylique en très mauvais état général, taité pour une tuberculose grave et étendue par une association comprenant I. N. H. Rifampicine, Strepto, Trévintix donnés à doses habituelles, qui fait au 9ème jour de ce traitement un léger ictère à billirubine mixte avec faible élévation des transaminases et meurt rapidement dans un tableau de cachexie.

...

OBSERVATION N° 7

MonsieurJ..., âgé de 67 ans, jardinier, est hospitalisé pour une tuberculose pulmonaire bilatérale excavée et bacillifère.

. Il s'agissait d'un homme

. porteur d'une hernie hiatale, d'une diverticulose oesophagienne,

. dénutri : 48 kg pour I,62m,

. éthylique : porteur d'une hépathomégalie à bord inférieur tranchant et dont le bilan biologique hépatique avant traitement montrait :

. bilirubine totale II mg/l

. cholestérol total I,50 g/l

estérifié 0, 80 g/l

. rapport E/T 0,53

. taux de prothrombine 68 %

. protides totaux 7I g/l

. Albumine 43 % Globuline $alpha_1$ 5 %

$alpha_2$ I2 %

bêta I2 %

gamma 28 %

. tests de floculation perturbés parallèlement.

. transaminases S. G. O. T. 82 u.

S. G. P. T. 23 u.

. l'épreuve à la B. S. B. objectivait une rétention nette du produit : 65 % à la I5 ème minute,

30 % à la 45 ème minute.

...

. Il est mis au traitement :

- RIFAMPICINE 600 mg/J soit I2,5 mg/kg/j.
- I. N. H. 450 mg/j.
- E. M. B. I250 mg/j.

. 7 jours après le début du traitement est apparu un ictère généralisé. L'hépatomégalie persistait. Les épreuves biologiques montraient :

. bilirubine totale II0 mg/1
conjuguée 90 mg/1
. cholestérol total 0,90 g/1
estérifié 0,50 g/1
. rapport E/T 0,55
. taux de prothrombine 40 %
. albumine : 4I % Globuline $alpha_1$ 6 %
$alpha_2$ 9 %
bêta I5 %
gamma 29 %
. tests de floculation inchangés.
. transaminases S. G. P. T. 3I u .
S. G. O. T. 50 u.

. Le malade est décédé, ictérique, dans un tableau d'hémorragie interne. La vérification n'a pas été faite.

C O N C L U S I O N

Un ictère est apparu au 7 ème jour du traitement chez un malade en très mauvais état général. Le malade meurt d'hémorragie digestive.

...

OBSERVATION N° 8

Madame P..., âgée de 49 ans, sans profession, pesant 45 kg pour I,65 m était hospitalisée pour une tuberculose pulmonaire chronque avec insuffisance respiratoire.

- On ne connait aucun antécédent hépatique et en particulier alcoolique, chez cette femme.

. Le traitement a comporté :

. RIFAMPICINE : 900 mg/j; soit 20 mg/kg/j/
. I. N. H. : 450 mg/j/ soit IO mg/kg/j.
. E. M. B. : IOO mg/j.

. l'exploration fonctionnelle hépatique, pratiquée au deuxième jour du traitement, montrait :

. Bilirubine totale 4 mg/1,
. Cholestérol total 2 g/1
estérifié I,20 g/1
. Rapport E/T 0,60
. Taux de prothrombine 65 %
. Protides totaux 72 g/1
. Albumine 37 % Globulines $alpha_1$ 7 %
$alpha_2$ I5 %
bêta I9 %
gamma 22 %
. Tests de floculation perturbés (Gros : 2 ml).
. Transaminases S. G. O. T. 4I u.
S. G. P. T. 23 u.

. Au IO ème jour du traitement est apparu un ictère et au 5 ème jour de celui ci, l'exploration hépatique montrait :

. Bilirubine totale 70 mg/1
. conjuguée 40 mg/1
libre 30 mg/1
. Cholestérol total 0,90 g/1

...

. Cholestérol estérifié 0,40 g/l
. rapport E/T 0, 44
. Taux de prothrombine : - de IO %
. Tests de floculation peu perturbés (Gros : I,40 ml)/
. Transaminases S. G. O. T. 900u.
S. G. P. T. 200u.

. L'évolution est marquée par l'apparition d'une oligurie inférieure à 500 ml/j au I5 ème jour du traitement.

. Au 6 ème jour, la malade décède dans un tableau clinique de coma hépatique associé à un syndrome hémorragique.

. A l'autopsie :

. Le foie pesait I 520 g, mou, parsemé de petits nodules jaunâtres de I mm de diamètre.

Le système porte est libre.

La rate est normale.

. L'étude histologique du foie montrait :

- une architecture normale.
- des espaces portes de taille normale san fibrose.
- une nécrose très importante du parenchyme, respectant des travées hépatocytaires atteintes de lésions dégénératives et de quelques vacuoles de stéatose, qui siègent soit autour des veines sus-hépatiques, soit autour des espaces portes. Ces derniers contiennent un infiltrat cellulaire inflammatoire fait de polynucléaires et de cellules rondes, infiltrat qu'on retrouve de façon moins importante dans les zones de nécrose.

Il n'y a pas de fer.

Il existe un peu de pigment biliaire intrahépatocytaire.

C O N C L U S I O N

Il s'agissait d'une femme de 49 ans, sans antécédent hépatique et

...

aux fonctions hépatiques non perturbées, traitée pour une tuberculose pulmonaire chronique avec insuffisance respiratoire par une association médicamenteuse comprenant :
E. M. B., I. N. H., RIFAMPICINE à la dose de 20 mg/kg/j/

Au IO ème jour de ce traitement est apparu un ictère à bilirubine mixte, élèvation importante des transaminases et effondrement du taux de prothrombine.

Six jours après l'apparition de cet ictère, la malade meurt dans un tableau de coma hépatique associé à un syndrome hémorragique.

L'autopsie a permis de constater des lésions de nécrose très intense des cellules hépatique.

OBSERVATION N° 8 BILAN HEPATIQUE		1er BILAN 2 jours après le début du traitement.		2è BILAN fait au 15è jour du traitement soit 5 jours après le début de l'ictère.	
1 HEPATO-CELLULAIRE					
. Taux de prothrombine	RIFAMPICINE 900 mg soit 20 mg/kg/j. + I. N. H. 450 mg/j. + E. M. B. : 1 000 mg/j.	65 %	APPARITION DE L' ICTERE	< 10 %	DECES au 6è jour de l'ictère.
2 CHOLESTASE					
. Bilirubine totale		4 mg/l		70 mg/l	
directe				40 mg/l	
indirecte				30 mg/l	
. Cholestérol total		2 g/l		0,90 g/l	
. Cholestérol estérifié		1,20 g/l		0,40 g/l	
. Rapport E./T.		0,60		0,44	
3 SIGNES INFLAMMATOIRES					
. Protides totaux		72 g/l			
. rapport A/G					
. Albumine		37 % 26,64 g/l			
. Globuline α_1		7 %			
α_2		15 %			
β		19 %			
γ		22 %			
. Gros		2 ml		1,40 ml	
4 CYTOLYSE					
. S. G. O. T.		41 u.		900 u.	
. S. G. P. T.		23 u.		200 u.	

DISCUSSION DES QUATRE OBSERVATIONS DE LESOBRE

La publication de ces quatre observations a eu un grand retentissement à l'époque car la série étudiée dans ce service comportait 50 malades traités par l'association I. N. H. + RIFAMPICINE. Or, sur ces 50 malades, I3 ont fait un ictère et parmi ces I3 ictériques, 4 sont morts.

Pour ne s'en tenir qu'aux formes mortelles, un certain nombre de faits peuvent être mis en lumière :

LE TERRAIN

I - L'âge :

. 3 malades sont d'âge moyen (44, 49, 59 ans).

2 - Le type de tuberculose :

. Dans 3 cas il s'agit de tuberculose grave très étendue (obs. 6, 7 et 8).

. Pour l'observation N° 5 la gravité de l'état pulmonaire n'est pas précisée.

3 - L'état de nitrition :

. Est bon pour le Ier malade : 73,400kg (obs N° 5),

. Les 2ème et 3ème malades sont dénutris, en mauvais état général (obs N° 6 et 7).

. Le 4 ème malade est amaigri : 45 kg (Obs. N° 8).

4 - Tares et état hépatique avant traitement :

. Deux sur quatre sont des cirrhotiques certains :

Obs. N° 5 : décompensation ictéro-oedémato-ascitique à l'entrée et biologie de cirrhose.

. bilirubine : 23 mg/1,

. cholestérol total : I,70 g/1

...

. Rapport E/T 0,47
. S. G. P. T. 27 u.
. S. G. O. T. 25 u.

Obs. N° 7 Gros foie

Signes biologiques de cirrhose.

. Bilirubine totale : II mg/l
. Cholestérol total : I,50 g/l
. E/T 0,53
. Taux de prothrombine 68 %
. Hyper alpha$_2$ et gamma globulinémie (I2% et 28%)
. S. G. P. T. 23 u.
. S. G. O. T 82 u.
. Perturbation des tests de floculation.
. Rétention de la B. S. P.
65 % à la I5 ème minute,
30 % à 1 a 45 ème minute.

. Dans un cas : obs. N° 6, il s'agit d'un grand éthylique cachectique, mais on n'a pas de bilan biologique hépatique vant traitement.
. Enfin, la 4 ème malade (obs. N° 8) n'a aucun antécédent hépatique connu, en particulier pas d'antécèdent éthylique. Le bilan hépatique fait le 2 ème jour de traitement est normal. Mais elle a une insuffisance respiratoire.

DATE D'APPARITION ET MODALITES DES ACCIDENTS

I - Date d'apparition des accidents

Obs N° 5 au 9 ème jour du traitement,
N° 6 au 9 ème jour du traitement,
N° 7 au 7 ème jour du traitement,
N° 8 au IO ème jour du traitement.

...

2 - Modalités des accidents

a) Les 3 premiers malades sont des alcooliques invétérés et porteurs de tares hépatiques. On note dans deux cas (Obs. 5 et 7) l'apparition d'un ictère foncé et dans un cas (Obs. N° 6) celle d'un subictère.

Dans ces trois cas le taux des transaminases reste très faiblement élevé et même dans l'observation N° 6 il ne s'est guère modifié.

b) Dans l'observation N° 8, on note l'apparition d'un ictère franc, à bilirubine mixte,

. fortement cytolytique S. G. P. T. 200u.
S. G. O. T. 900u.

. avec insuffisance hépato-cellulaire considérable : taux de prothrombine inférieur à IO % .

. et nécrose de presque tout le parenchyme hépatique à l'examen histologique post-mortem.

L'évolution de cet ictère aura été rapidement mortelle en 6 jours.

ROLE DU TRAITEMENT

. Les 4 malades ont reçu l'association :

I. N. H. + RIFAMPICINE

. L'I.N.H. a été donné à doses habituelles.

. La Rifampicine a été donnée :

. à doses habituelles dans 2 cas (obs. 5 et 6)

. il y a eu surdosage dans 2 cas.

. obs. N° 7 I2,5 mg/kg/j.

. obs. N° 8 20 mg/kg/j.

. Dans un cas (obs. N° 7), on avait associé à ces deux médicaments une autre drogue également hépatotoxique de Trévintix à doses habituelles.

...

C O N C L U S I O N

I - On peut à propos des trois premières observations de LESOBRE faire les remarques suivantes :

Il s'agit de trois grands malades qui semblent bien avoir succombé à l'aggravation de leur maladie hépatique.

Cependant, la date de survenue des accidents (9ème, 9ème et 7ème jour) qui est celle des incidents mineurs de la Rifampicine, incite à se demander si la thérapeutique n'a pas eu un rôle aggravant.

Il faut noter cependant qu'il y a eu dans aucun cas de ces trois premiers malades de phénomène de cytolyse qui est le stigmate habituel de ces incidents.

2 - Nous devons étudier à part l'observation N° 8.

Elle est très comparable à notre première observation, et à notre troisième observation.

. sujet sans antécédent éthylique,
au foie antérieurement sain confirmé par la clinique et la biologie lors d'un bilan hépatique fait au 2ème jour du traitement.
. déclenchement de l'accident du IO ème jour.
. ictère fortement cytolytique.
. décès rapide au 6 ème jour.
. nécrose hépatique étendue à l'histologie.

3 - L'éventualité d'un facteur viral ne paraît pas vraisemblable dans ces quatre cas bien que ces accidents soient survenus dans un service hospitalier.

Il n'y a pas eu de notion d'épidémie d'hépatite dans ce service et les hépatites d'inoculation, fréquentes dans les collectivités, surviennent après de plus longs délais.

...

EN RESUME

Ces quatre observations d'ictères mortels sont donc très différentes.

. Dans trois cas, la mort est liée essentiellement au terrain.

. Dans un cas, obs. N° 8, il semble s'agir d'un accident thérapeutique d'une gravité inhabituelle.

3 - DEUX OBSERVATIONS DE DELAUDE, MONNIER, ALBAREDE, BOURSE, PUEL.

Dix huit malades sont traités pour une tuberculose ancienne par une polychimiothérapie antituberculeuse comprenant de la Rifampicine à la dose de 900mg/ jour associée à I. N. H. + E. M. B.

Parmi eux, deux ont présenté un ictère à formule d'hépatite cholestatique.

L'un avait reçu de la Rifampicine pendant I8 jours ; l'autre pendant 2 mois.

La responsabilité de la Rifampicine comme cause de l'évolution mortelle semble à chaque fois exclue : en effet, on a découvert chez l'un des malades un adéno-cancer du foie avec cirrhose ; chez l'autre, la poursuite à la même posologie de la Rifampicine, malgré l'ictère, n'a pas empêché celui-ci de disparaître cliniquement après un mois d'évolution et le chiffre de bilirubinémie de se normaliser. Le malade est décédé d'une insuffisance rénale associée.

C O N C L U S I O N

Dans les deux cas, la cause de la mort n'a aucun rapport avec la chimiothérapie antituberculeuse.

...

Cependant, le rôle de la Rifampicine et des autres médicaments dans l'apparition de l'ictère est impossible à apprécier.

4 - DEUX OBSERVATIONS DE MORERE, STAIN, CHAUVET, LUCE, LEPROVOST.

Sur 36 malades traités, 5 ictères dont deux d'évolution mortelle.

OBSERVATION N° II

Il s'agissait d'un homme diabétique, atteint depuis longtemps d'une cirrhose éthylique. Il n'a jamais cessé de boire même pendant son hospitalisation.

On entreprend un traitement associant I. N. H. et Rifampicine à la dose de 600 mg/jour.

Au cours du traitement on voit s'élever en même temps :

. le taux de rétention de la B. S. P.

. la biliribinémie.

. le taux des transaminases.

. et de l'ornithine-carbamoyl-transférase.

Devant ces perturbations, le traitement est interrompu pendant I5 jours et les taux se rapprochent de la normale.

A la reprise du traitement, les taux se sont à nouveau élevés mais à des chiffres qui sont jugés compatibles avec la poursuite du traitement.

Or, le malade sort sur sa demande au bout de 6 mois (avec des comprimés suffisants pour une semaine de traitement).

Il ne reviendra pas en consultation et on apprendra par la suite que son médecin traitant avait cru bon de lui prescrire du P. A. S. et de l'Ethionamide. Quelques jours après la mise en route de ce traitement, le

...

malade meurt d'une décompensation ictéro-ascitique de sa cirrhose.

C O N C L U S I O N

Y a-t-il eu un incident thérapeutique mineur lié au traitement ? Cela semble possible à la lecture de l'observation, mais la cause de la mort est sans rapport avec la prise de Rifampicine qui était arrêtée depuis déjà longtemps.

OBSERVATION N° I2

Il s'agissait d'un grand vieillard de plus de 80 ans, dénutri et éthylique, tuberculeux pulmonaire mis au traitement I. N. H. + Rifampicine : 600 mg/ 24 h. chez qui l'ictère apparu quelques jours après l'arrêt du traitement est à mettre probablement sur le compte d'une hépatite d'inoculation.

5 - DEUX OBSERVATIONS DE PIERON, MARIEN, KAUFMANN, JOCGUEUX, BOTERO.

OBSERVATION N° I3

Monsieur V..., âgé de 72 ans, chauffeur retraité depuis 6 ans, est d'abord hospitalisé I mois dans un service de neurologie pour un syndrome pseudo-bulbaire avec note extrapyramidale et bientôt troubles sphnictériens et escharres.

C'est dans cet état, cependant non dénutri : 70 kg, qu'est transféré le 7 mai ce malade pour une tuberculose du segment apical du lobe inférieur gauche avec cultures positives.

...

De plus ce malade, gazé pendant la guerre et gros fumeur, était :

- un bronchitique porteur d'une coronarite cliniquement patente depuis IO ans.

et - éthylique : angiomes stellaires, érythrose palmaire, discrète C. V. C. abdominale, pas d'hépatomégalie palpable mais l'abdomen avait récemment augmenté de volume et il semble exister une ascite ; cette atteinte hépatique est confirmée par les tests biologiques :

. taux de prothrombine à 54 %,

. cholestérol abaissé à 0,95 g/1,

. hyperbilirubinémie à I7 mg/1,

. Phosphatases alcalines élevées à I7 unités K. et Amstrong (N : 5 à IO u.)

. Mac Lagan : 28 u. Vernes.

. Hanger : ++

. Hyper gammaglobulinémie à 22 g/1.

. Chez ce malade de 70 kg, un traitement antituberculeux associant :

Rifampicine	600 mg
I. N. H.	600 mg
Strepto	I g

est entrepris le IO mai, auquel on ajoute de l'Imipramine pour tenter d'améliorer l'état neuropsychique de ce vieillard grabataire. Pendant quelques jours, une nette amélioration est notée.

. Le 20 mai, donc IO jours après le début du traitement un ictère conjonctival est noté et on arrête la Rifampicine et l'Imipramine.

- les tests hépatiques sont très perturbés :

. augmentation des transaminases

S. G. P. T. : 36 mU/ml.

. Hyperbilirubinémie : 74 mg/1

. Hypoprothrombinémie : 50 %

. Hanger : ++++

. Hyper gammaglobulinémie à 4I g/1

...

. Le 2I mai, le malade entre dans un coma léger avec "foe tor hépatique" et "flapping trémor".

. L'ammoniémie est de I60 gamma/ml (triple du témoin).

. Tout traitement antituberculeux est alors arrêté (I. N. H. et strepto.).

. L'évolution est alors rapide et en huit jours le malade meurt malgré la réanimation hydroélectrolytique.

. Il n'y eut pas de vérification histologique du foie effectuée.

C O N C L U S I O N

La découverte d'une tuberculose peu étendue avec cultures positives fait mettre en route un traitement comprenant : (Rifampicine, I. N. H., Strepto.). Traitement auquel est associé de l'Imipramine. Après I0 jours de ce traitement, apparaît un ictère rapidement suivi d'un coma hépatique d'évolution fatale en une huitaine de jours.

S'il est logique de penser que la décompensation ictérique de cette cirrhose éthylque a été provoquée au moins en partie par les médications prescrites, la responsabilité de la Rifampicine seule est bien difficile à affirmer étant donné son association à au moins deux autres drogues hépatotoxiques : l'I. N. H. et l'Imipramine.

...

OBSERVATION N° I4

Madame PEI..., âgée de 88 ans, atteinte de maladie de Parkinson et d'hypoacousie est vue le 28 avril pour une tuberculose ganglionnaire cervicale déjà ancienne (datant d'un an).

Par ailleurs, l'examen clinique, outre la sénélité est normal : les autres aires ganglionnaires sont normales.

il n'y a pas d'hépatosplénomégalie.

Il n'est pas fait de bilan biologique avant traitement.

. le 29 avril : mise en route d'un traitement associant :

Rifampicine 600mg

I. N. H. 600mg

. le I5 mai apparaît une hémiparésie droite.

. le 28 mai : 30 jours après le début du traitement apparaît un ictère franc, généralisé.

. Seule la Rifampicine est arrêtée.

. Le 2 juin : - les transaminases sont élevées : S. G. P. T.: I20 u.F;
S. G. O. T.: 420 u.F.

- les phosphatases alcalines : 5,2 U. Bod. (N : I à 5)

- la bilirubinémie : 400mg/l.

. L'évolution est lente, la Rifampicine ne sera pas reprise.

- Cliniquement, l'ictère met un mois à regresser.

- Biologiquement :

. 8 juin Bilirubinémie : I80 mg/l
directe : I44 mg/l

. Phosphatases alcalines : 20,5 u.

. Transaminases S. G. P. T. : 94 mU/ml
S. G. O. T. : 67 mU/ml.

. Cholestérol total : I,I0 g/l

. Taux de prothrombine : 60 %

. Protides totaux : 53 g/l
dont albumine : 28 g.

...

Globuline $alpha_1$ 3 g

$alpha_2$ I,5 g

bêta 5,5 g

gamma II,5 g.

. tests de floculation

Gros : I,40 ml

Hanger : ++

Kunkel : I2 u.V.

Mac Lagan : 5 U.V. (N : IO)

. azotémie : 0,30 g/l

. V. S. : I4 mm à la Ière h.

. G. B. : I6 300/mm^3 dont 9I % de P. N. et 2 % P.E.

. Le I8 juin :

. Bilirubinémie : 22 mg/l

. S. G. P. T. : 9 mU/ml

. Cholestérol : I,55 g/l

. Protides totaux : 65 g/l

albumine : 29,5 g/l

globuline $alpha_1$: 4

$alpha_2$: 7,5

bêta : 9

gamma :I5

. Le 4 août:

. S. G. P. T. : 6 mU/ml.

. L'état de la malade s'aggrave peu à peu. Le décès survient 2 mois après la fin de l'ictère (4 septembre) dans un tableau de déchéance sénile et d'infections multiples.

. L'autopsie montre :

. de multiples petits calculs dans la vésicule biliaire,

. des voies vilaires et un pancréas normaux.

. le foie pèse I IOO g.

. les lésions histologiques sont de siège périsushépatique et comprennent :

- stéatose,
- atteinte hépatocytaire allant de la ballonisation à la nécrose acidophile.
- rétention biliaire.
- fibrose portale et infiltrat lymphomonocytaire,
- dilatation des sinusoïdes.

CONCLUSION

Cette femme de 88 ans, Parkinsonnienne et tuberculeuse ancienne fait après un mois de traitement par Rifampicine et I. N. H. un ictère à bilirubine mixte surtout conjuguée qui disparît en un mois après l'arrêt de la Rifampicine mais précipite la déchéance sénile mortelle trois mois après le début de l'ictère.

L'autopsie montre des lésions hépatocytaires, de la cholestase et de multiples petits calculs biliaires dont le rôle pathogène ne peut-être totalement écarté.

DISCUSSION DE DEUX OBSERVATIONS DE PIERON

T E R R A I N

. Il s'agit de deux sujets très âgés : 72 et 88 ans.

. Nutrition

. Le premier malade n'est pas dénutri, il pèse 70 kg.

. On ne connait pas le poids de la seconde malade.

...

. Type de tuberculose

Dans les deux cas, il s'agit de tuberculoses de gravité moyenne, peu étendues.

. Mais il s'agit surtout de sujets porteurs de nombreuses tares viscérales.

Obs. N° I3
. troubles neurologiques pseudobulbaires et extrapyramidaux avec troubles sphintériens, escarres.
. bronchitique chronique.
. coronarien.

Obs. N° I4
. maladie de Parkinson.
. Hypoacousie.
. grande sénilité.

. Au oint de vue hépato-biliaire avant traitement

- Le premier malade est un éthylique chronique porteur d'une cirrhose confirmée par la clinique et la biologique.

- La seconde malade a un bilan biologique hépatique normal avant traitement mais est porteuse d'une lithiase vésiculaire.

MODALITES DES ACCIDENTS

I - Leur survenue par rapport à la date du début du traitement a été :
- Précoce dans l'obs. N° I3 : IO jours.
- Un peu plus tardive dans l(obs. N° I4 : I mois.

2 - Il s'agissait
- dans l'observation N° I3 : d'une décompensation brutale de sa cirrhose évoluant vers un coma hépatique dont le malade meurt en huit jours.
- dans l'observation N° I4 : d'un grand ictère cholestatique et cytolytique lentement regressif après l'arrêt de la Rifampicine. Le décès

...

surviendra deus mois après cette régression dans un tableau de déchéance progressive.

3 - Le traitement antituberculeux

A compris :

. dans l'observation N° I3 Rifampicine
I. N. H.
Strepto.

. aux doses habituelles, il n'y a pas eu de surdosage.

. dans l'observation N° I4 Rifampicine
I.N.H.

. aux doses habituelles.

C O N C L U S I O N

Il s'agit de deux observations très différentes concernant dans un cas un grand cirrhotique, dans l'autre cas une femme très âgée porteuse d'une lithiase vésiculaire.

Le rôle des médicaments (Rifampicine et I. N. H.) est très difficile à juger, tout au plus peut-on penser, sans preuve formelle, qu'ils ont contribué à déséquilibrer un état déjà des plus précaires.

Il en ressort une notion de pridence quant à l'indication de ces médicaments chez des sujets très âgés, et porteurs de tares quelles qu'elles soient.

...

6 - UNE OBSERVATION DE TARINGER

OBSERVATION N° I5

Monsieur Raphaël D...,, âgé de 66 ans, est hospitalisé le 3I mars I969 pour une tuberculose pulmonaire découverte dans les suites opératoires d'une cholécystectomie pour angiocholite urémigène.

. L'examen du patient à l'entrée retrouve :
- un sujet amaigri (45kg)/
  subfébrile
  somnolent
  et subictérique.
- un ballonnement abdominal.
- une hépatomégalie à + 3 T. D. D., non douloureuse.

. L'interrogatoire retrouve un passé éthylique, diabétique et rénal.

. Le Ier avril I969, le traitement antituberculeux est entrepris :

RIFAMPICINE 600 mg - I3,3 mg/kg/j.
I. N. H. 500 mg
P. A. S. en perfusion puis per os : I0 g/j.

. Après une amélioration rapide mais transitoire une aggravation est notée.
- au 20ème jour du traitement,
- avec : vomissements,
  somnolence,
  ictère léger.
- l'examen abdominal est normal.
- les urines sont à peine foncées.

. La Rifampicine est arrêtée.

...

. Le malade passe en coma hépatique le 22 avril avec élévation des transaminases : S. G. P. T. : 450 u.D.

S. G. O. T. : 3IO u.

. Coma et hypertransaminasémie regressent très vite en 2 jours après l'arrêt de la Rifampicine.

S. G. P. T. : 250 u.

S. G. O. T. : 60 u.

L'ammoniémie est à 250 mEq.

. Après cet incident, la maladie tuberculeuse évolue très favorablement et le malade sort de l'hôpital en août sans que la Rifampicine ne soit reprise.

. Il mourra subitement 8 mois plus tard d'un accident vasculaire cérébral.

. L'autopsie révélera à l'examen du foie :

. une cirrhose hypertrophique du foie,

. les hépatocytes présentent quelques signes de souffrance (vacuolisation cytoplasmique).

D I S C U S S I O N

T E R R A I N

- Il s'agit d'un homme âgé : 66 ans,
- dénutri, pesant 45 kg,
- dont la gravité de la tuberculose n'est pas précisée,
- ayant des antécédents diabétiques et rénaux.
- et au point de vue hépatobiliaire, on retrouve :
- une cirrhose hépatique,
- une angiocholite urémigène ayant récemment entraîné une cholécystectomie.
- l'état général de ce malade est très altéré, amaigri, subfébrile, déshydraté, somnolent.

...

LES MODALITES DE L'ACCIDENT

- une survenue assez précose au 20 ème jour du traitement.
- d'un ictère cytolytique rapidement régressif, cliniquement et biologiquement.

C O N C L U S I O N

a) Les conditions de terrain semblent être dominantes dès la survenue de l'ictère :

- fond de cirrhose,
- angiocholite récente.

Le rôle du traitement, qui pourraient être suggéré sur :

- la survenue relativement précoce : 20 ème jour.
- la forte cytolyse : S. G. P. T. :450 u.D.
  S. G. O. T. :3IO u.D.
- la régression très rapide après arrêt de la Rifampicine,

manque en fait la confirmation décisive qu'aurait donné la réinduction.

b) la cause de la mort ne relève pas de la thérapeutique.

7 - UNE OBSERVATION DE GODEAU, CATZ, CENAC, DE ST MAUR, RADVANY.

OBSERVATION N° I6

Madame T..., âgée de 66 ans, non dénutrie (pesant 50kg) est hospitalisée pour une deuxième tuberculose pulmonaire.

Elle n'a aucun antécédent hépatique et en particulier pas d'antécédent alcoolique.

...

Son bilan hépatique avant traitement est normal.

. Elle est mise autraitement :

RIFAMPICINE	600 mg/j	I2 mg/kg/j.
I. N. H.	300 mg/j	
E. M. B.	800 mg/j.	

. Au 7ème jour de ce traitement apparaît :

- un ictère franc, accompagné d'une oligurie, puis d'une anurie, précédée d'une hypothermier à 36°4.
- des perturbations biologiques :
  . Hyperbilirubinémie : 80 mg/l
  essentiellemant directe : 70 mg/l.
  élévation des phosphatases alcalines : 9,23 u. P. N. P.
  . hypertransaminasémie :
  S. G. O. T. : I300u.
  S. G. P. T. : I80u.

. Deux jours plus tard, la malade entre dans un coma hépatique et meurt ce même jour.

- au stade terminal
  . les transaminases S. G. O. T. sont à 56 u.,
  S. G. P. T. à 64 u.
  . l'urée est à 0,95 g/l.

. A l'autopsie

- Le foie est mou, friable, jaune chamois pesant I 285 g et présente des lésions très importantes :
  . Il s'agit essentiellemnt de lésions hépatocytaires
  - dans la région centrolobulaire, les hépatocytes sont totalement détruits, ils ont pratiquement disparu et il ne persiste plus que la trame vasculaire avec quelques débris ;
  - dans les régions périportales, persistent quelques hépatocytes reconnaissables qui forment une couronne autour de l'espace

...

porte. Ces hépatocytes sont altérés par une importante stéatose microvésiculaire. De plus, ils présentent des anomalies nucléaires impressionnantes, les noyaux sont vésiculeux, soufflés, atteignant un volume qui est jusqu'à IO fois celui d'un noyau normal.

. La composante inflammatoire est très faible et réduite à quelques infiltrats lymphocytaires portaux. Un tel aspect correspond à celui que l'on observe habituellement au cours des lésions hépatiques toxiques.

- Le rein gauche (au niveau duquel existait à la radio, avant traitement un calcul coraliforme) est entouré d'une gangue de sclérose lipomateuse. Les cavités sont pleines de pus et contiennent un volumineux calcul. Le parenchyme est détruit, réduit à une coque fibreuse.
- Le rein droit est peu modifié.

C O N C L U S I O N

Certaines coïncidences rendent l'interprétation formelle impossible.

- possibilité de septicémie à germes gram - et choc gram-.
- cependant la survenue au 7 ème jour chez une femme au foie antérieurement sain, rappelle étrangement les faits observés dans une observation du Docteur LESOBRE et dans deux de nos observations personnelles (obs. N° I et 3

...

8 - UNE OBSERVATION DE LAMY, ANTHOINE, VAILLANT, FROMENT, ZUCK, GROUSSIN.

OBSERVATION N° 17.

Patient de 77 ans, grabataire, présentant une tuberculose pulmonaire chronique et une tuberculose osseuse du poignet. (dont on ne connait pas l'état hépatique clinique et biologique).

. Il est mis à un traitement antituberculeux comprenant :

RIFAMPICINE

I. N. H.

E. M. B.

. Trois mois après le début de ce traitement apparaît un ictère avec élévation de l'urée sanguine.
(on ne connait pas le taux des transaminases et il ne semble pas qu'il y ait eu de recherche d'Antigène Australia).

. Malgré l'arrêt de la Rifampicine le décès survient en quelques jours dans un tableau d'hépatonéphrite.

Il n'est pas fait d'examen histologique du foie.

C O N C L U S I O N

Il s'agit d'un sujet âgé grabataire qui a reçu une association d'I. N. H. et de Rifampicine, et chez qui apparu tardivement un ictère.

Tous ces facteurs rendent impossible toute interprétation du rôle de la thérapeutique.

...

9 - SIX OBSERVATIONS DE CAROLI, OPOLON, LECHEVALLIER, HADCHOUEL, THOMAS.

OBSERVATION N° I8

Monsieur D..., 28 ans, est traité pour un infiltrat tuberculeux excavé sous-claviculaire droit par :

Streptomycine	I g/24h.
I. N. H.	600 mg/j
Rifampicine	600 mg/j.
P. A. S. I. V.	

Le traitement est bien toléré.

. 2 mois et demi après le début du traitement, un contrôle systématique des transaminases révèle S. G. P. T. : I90 u.
S. G. O. T : 205 u.

. C'est alors que l'état général commence à s'altérer
- baisse de l'appétit,
- fièvre à 38°.

. On arrête la Rifampicine et P. A. S.

. Quelques jours plus tard, donc environ 3 mois après le début du traitement, apparaît . un ictère très discret,
. avec prurit,
. et fièvre à 39°,
. agitation,
. désorientation.

Les examens biologiques montrent :
. un temps de Quick à IO %?
. S. G. P. T. : 3 400 mU.
. S. G. O. T. : 3 800 mU (N inférieur I2).

...

. La malade reçoit Valium et Halopéridol et est hospitalisée.

. A l'entrée : Coma calme,
Ictère à peine visible,
Foie ni palpable, ni percutable.
Hémorragie digestive.

et sur le plan biologique
. Temps de Quick : II %,
. Ammoniémie : 440 ug/I00 ml,
S. G. P. T. : 3 600 mU.

Le diagnostic d'atrophie subaiguë type Rokitanski est porté.

. Une tentative de ponction-biopsie hépatique ne ramène qu'un minuscule fragment entièrement nécrosé qui sera ininterprétable en histologie.
. Les recherches d'Antigène Australia et d'anticorps anti-antigène Australia restent négatives.

. L'évolution est très rapide et malgré toute réanimation, ce coma devient de plus en plus profond et la malade meurt en 4 jours dans un tableau de collapsus irréversible avec anurie.

A l'autopsie

Le foie pèse I I20 g. A l'examen histologique il y a une disparition quasi complète des hépatocytes dont le volume ne dépasse pas 2 %.

Les reins sont le siège d'une nécrose épithéliale tubulaire diffuse avec altérations glomérulaires.

Hématomes mésentériques.

OBSERVATION N° I9

Monsieur M..., âgé de 39 ans, est mis le 25 février, pour une tuberculose pulmonaire bacillifère à un traitement antituberculeux associant :

...

I. N. H. 600 mg/24h.
Strepto. I g/24h.
P. A. S. I. V. I5 g/24h.
RIFAMPICINE 600 mg/24h.

. Le 29 avril (2 mois de traitement) un contrôle biologique montre des transaminases S. G. O. T 45 u. W. (N : inférieur 40 u.W.)
S. G. P. T. 40 u. W. (N : Inférieur 35 u. W.)

. Le 30 avril la Rifampicine est arrêtée.

. Le I3 mai on note une altération de l'état général avec fièvre à 38°, céphalées, myalgies, athralgies. Mais l'appétit est conservé.

. Le I6 mai : vomissements, insOmnie, urines foncées.

. Le I7 mai, soit 80 jours après la mise en route du traitement antituberculeux, l'examen clinique note :

. ictère léger,
. asthénie,
. hyperthermie à 40° avec déshydratation.
. La conscience est normale.
. le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal et est légèrement percutable.

Les examens biologiques montrent :

. transaminases à 36 m U erreur?)
. ammoniémie à 220 ug/I00 ml.
. temps de Quick I5 %.

. Le lendemain, l'état de conscience du malade s'altère, l'ictère est toujours discret, le foie n'est plus palpable mais est percutable sur 8 cm, la crase sanguine s'aggrave encore.

...

. Sous l'influence du traitement institué, la seule amélioration notée est une baisse de l'ammoniémie à I65 ug/I00 ml.

. Le I9 mai, le malade entre dans le coma, la diurèse est inférieure à 400 cc/24 h.

Une ponction-biopsie hépatique montre l'atteinte de pratiquement toutes les cellules hépatiques qui ont un aspect laqué sans aucun signe de régénération.

. Le malade meurt dans la nuit.

. La recherche de l'Antigène Australia a été positive.

OBSERVATION N° 20

Monsieur L..., âgé de 20 ans, est traité pour une tuberculose pulmonaire découverte d'examen systématique par

I. N. H. 600 mg
P. A. S. I5 g / 24 heures.
Strepto I g
RIFAMPICINE 600mg

depuis le 5 janvier.

. Le traitement est bien supporté. Au bout de 4 mois, donc au début de mai, Strepto et P. A. S. sont arrêtés.

. Le I2 mai, 4 mois et I semaine après le début du traitement, apparaît un subictère isolé sans aucun syndrome prodromique.

. La Rifampicine et l'I. N. H. sont alors arrêtés.

. Le I3 mai . vomissements alimentaires.
. les transaminases S. G. P. T. 450 mU
S. G. O. T. 340 mU.
. le temps de Quick : 72 % .

...

Le malade est hospitalisé le I6 mai pour hépatite sévère.

. A l'entrée

. Cliniquement : le malade est conscient, subictérique, non déshydraté, son foie n'est pas palpable mais percutable sur I2 cm.

. Biologiquement : Temps de Quick : 24 %,
S. G. P. T. : I 260 mU,
Ammoniémie : I60 ug/I0 ml.

Sous traitement, on note une amélioration clinique transitoire pendant 48 heures, mais l'ammoniémie et la crase sanguine restent perturbées. Puis l'état va commencer à s'aggraver, l'ictère à foncer.

. Le 20 mai, une ponction-Biopsie hépatique montre des lésions de cytolyse considérables avec seulement II % d'hépatocytes conservés, mais qui semblent en pleine régénération.

. En une semaine, le tableau se détériore :

. ictère de plus en plus intense,
. coma de plus en plus profond,
. perturbations hydroélectrolytiques,
. temps de Quick chutant jusqu'à devenir inférieur à I0 %,
. ammoniémie croissante,
. transaminasémie S. G. P. T. oscillant entre 200 et 700 mU.

et aboutit à la mort du malade.

. A deux reprises (le I6 et le 20 mai), la recherche de l'Antigène Australia revient positive.

...

OBSERVATION N° 2I

Monsieur R..., âgé de 37 ans, est mis au traitement :

I. N. H.	600 mg
P. A. S. I. V.	I5 g
Strepto	Ig
RIFAMPICINE	600 mg

pour tuberculose pulmonaire droite.

. On ne connait pas la date de début du traitement.

. Au mois d'avril, on observe une élèvation des transaminases :

S. G. O. T. : I30 u.W. N inférieur à 40.

S. G. P. T. : I00 u. W. N inférieur à 35.

transitoire pendant une quinzaine de jours.

. Dès le début de cette hypertransaminasémie, la Rifampicine, le P. A. S. et la Strepto. sont arrêtés et le traitement ne comporte plus le 4 Avril qu'I. N. H. (450 mg/j.) et E. M. B. (450 mg/j.).

. Le 9 mai et le 20 juin : deux nouveaux contrôles biologiques montrent des transaminases normales.

. La recherche de l'Antigène Australia est négative le 9 juin.

. Le 24 juin
- hyperthermie,
- léger subictère conjonctival,
- le foie déborde de 2 travers de doigt,
- les transaminases sont élevées :
  - S. G. O. T. : 650 u. W.
  - S. G. P. T. : 400 u. W.
- la bilirubinémie est à 40 mg/l.
  dont I4 mg/l de bilirubine libre.
- le temps de Quick : 33 % .

...

. Très rapidement, l'évolution va être foudroyante. Dès le 26 juin apparaissent des troubles de la conscience, les transaminases s'élèvent à :

. 3 000 u. W. pour les S. G. O. T.

. I 950 u. W. pour les S. G. P. T.

L'ictère fonce, la matité hépatique disparaît.

. Le 27 juin, le malade entre dans un coma calme et meurt.

. La recherche de l'Antigène Australia avait été positive.

OBSERVATION N° 22

Monsieur E..., âgé de 60 ans. Il s'agit d'un tuberculeux pulmonaire traité par :

I. N. H.	600 mg	
Strepto	I g	/ 24 heures.
P. A. S.	I5 g	
RIFAMPICINE	600 mg	

depuis mars I970.

. Le II juillet I970, soit après 4 mois de traitement, il est hospitalisé pour hépatite grave avec :

. fièvre à 40°,

. purpura extensif des membres inférieurs,

. somnolence,

. et réponse lente aux questions.

On note :

. un subictère,

. un foie non palpable mais encore percutable.

. 2 jours plus tard :

. les transaminases atteignant 3 200 u. Frankel,

. le taux de prothrombine a chuté de 30 % à I0 % .

...

. Après une amélioration transitoire, survient un coma terminal lors d'hémorragie digestive.

. On ne connait pas le résultat de la recherche d'Antigène Australia, ni s'il a été fait un examen anatomopathologique.

OBSERVATION N° 23

Monsieur F..., âgé de 7I ans, est un silicotique tuberculeux insuffisant respiratoire.

Il a d'août I969 à mai I970; le traitement suivant :

RIFAMPICINE	600 mg/j.
I. N. H.	450 mg/j.
Strepto.	I g/jour avec arrêt au bout de 9 jours.

. Le 29 mai, il est hospitalisé pour une poussée d'insuffisance respiratoire. Les transaminases sont alors normales. La recherche de l'Antigène Australia négative.

. Le I er juillet, donc II mois après le début du traitement et I mois après son arrêt, le malade fait:

. un ictère avec
. une bilirubinémie à I3 mg/l,
. des transaminases élevées :

S. G. O. T. : 3 300 u. W.
S. G. P. T. : I 500 u. W.

. taux de prothrombine indosable.
. une ammoniémie veineuse à 58 ug % (N : 40) s'élevant à 70 les jours suivants.

. Le malade présente un coma transitoire et réversible suivi d'une amélioration biologique très nette :

...

. baisse des transaminases,

. taux de prothrombine remontant à 32 % puis 45 % .

. Cependant, l'ictère continue à foncer et le malade meurt dans un tableau d'oligurie et d'hypoxémie le I5 juillet.

. La recherche d'Antigène Australia n'a pas été faite au cours de l'hépatite.

DISCUSSION DES SIX OBSERVATIONS DE CAROLI.

TERRAIN

I - L'âge

4 malades sont des adultes jeunes : 28, 39, 20, 37 ans.

2 sont plus âgés : 60 et 7I ans.

2 - Type de tuberculose

Dans tous les cas, il s'agit de tuberculose pulmonaire de gravité modérée.

3 - Nutrition

Il s'agit de 6 sujets non dénutris en bon état général.

4 - Tares et état hépatique avant traitement

Un seul sujet est un isuffisant respiratoire, silicotique, mais sans antécédent hépatique (obs. N° 23).

Les cinq autres sont des sujets jeunes sans atteinte hépatique préalable.

...

DATE D'APPARITION ET MODALITES DE L'ICTERE.

I - Date d'apparition

Dans tous les cas, l'apparition de l'ictère a été tardive par rapport à la date du début du traitement.

Obs. N° I8 : après trois mois de traitement.
Obs. N° I9 : après 80 jours de traitement.
Obs. N° 20 : après 4 mois et demi de traitement.
Obs. N° 2I : 3 mois environ après le début du traitement, la Rifampicine ayant été arrêtée depuis un mois et demi.
Obs. N° 22 : Après 4 mois de traitement.
Obs. N° 23 : II mois après le début du traitement, celui-ci étant arrêté depuis I mois.

2 - Modalités de l'ictère

a) Dans 2 cas, il existe une phase préictèrique nette.

Obs. N° I8 : baisse de l'état général avec anorexie et fièvre à 38°.
Obs. N° I9 : également altération de l'état général avec fièvre à 38°, céphalées, myalgies, athralgies, sans anorexie.

Dans les autres cas, il n'a pas été noté de syndrome prodromique.

b) Dans tous les cas il s'agit d'ictères légers.

. dans 3 cas : obs. I7, I9 et 23, ictères cutanéo-muqueux discrets.
. dans 3 cas : obs. 20, 2I et 22, il ne s'agit même que d'un subictère conjonctival.

. Seulement dans 3 cas : obs. 20, 2I et 23, ils fonceront lors de l'aggravation terminale.

c) Ces ictères s'accompagnent cliniquement

. Dans 2 cas d'une hépathomégalie à 2 travers de doigt(obs. N° I9 et 2I),

. Dans 3 cas d'un foie non palpable -non percutable - dans I cas (obs. N° I8); percutale dans 2 cas, obs. N° 20 et 22.

. Dans I cas l'état du foie n'est pas précisé (obs. N° 23)

. D'un prurit dans un cas (obs. N° I8),

. De vomissements, asthénie, insomnie, hyperthermie à 40° dans un cas (obs. N° I9).

d) Biologie

Dans tous les cas on observe :

. une cytolyse très importante : les taux de transaminases sont très élevés.

Obs. N° I8	S. G. P. T.	3 400 mU puis 3 600 mU
	S. G. O. T.	3 800 mU puis N inférieur à I2.
Obs. N° 20	S. G. P. T.	I 500 mU puis I 260 mU puis baisse au stade terminal. S. G. P. T. : 200 à 700 mU.
	S. G. O. T.	I 400 mU.
Obs. N° 2I	S. G. P. T.	4 00 u. W. puis I 950 u. W. puis 5 000 u.W.
	S. G. O. T.	650 u. W. puis 3 000 u. W. puis 8 370 u. W.
Obs. N° 22	Les transaminases atteignent 3 200 u. Frankel.	
Obs. N° 23	S. G. P. T.	3 300 u. W.
	S. G. O. T.	I 500 u. W.

Dans l'observation N° I9, les transaminases n'étaient pas très élevées - 36 mU - mais les auteurs soupçonnent une erreur de dosage.

. une insuffisance hépato-cellulaire également très importante.

Obs. N° I8	temps de Quick	I0 %
Obs. N° I9	temps de Quick	I5 %

...

Obs. N° 20 temps de Quick 38 %, 24 % puis IO %
Obs. N° 2I temps de Quick 33 % puis inférieur à IO %
Obs. N° 22 temps de Quick 30 % puis IO %
Obs. N° 23 temps de Quick inférieur à IO % puis 45 %.

. une élévation considérable de l'ammoniémie

Obs. N° I8 440 ug %
Obs. N° I9 220 ug % puis I65 ug %
Obs. N° 20 I60 ug % puis croissante.
Obs. N° 23 ammoniémie veineuse s'élevant à 58 ug % (N : 40) puis à 70 ug %.

Pas de dosage connu dans les observations N° 2I et 22.

e) Au point de vue histologique

Dans 3 cas il a été fait une ponction-biopsie hépatique au moment de l'ictère.

Obs. N° I8 Minuscule fragment entièrement nécrosé qui sera ininterprétable en histologie.

Obs. N° I9 Atteinte de pratiquement toutes les cellules hépatiques qui ont un aspect laqué sans aucun signe de régénération.

Obs. N° 20 Cytolyse considérable du parenchyme avec seulement II % d'hépatocytes conservés mais en pleine régénération.

E V O L U T I O N

Dans les 5 premiers cas, l'évolution est très rapidement mortelle et le décés survient dans un tableau de coma hépatique.

Obs. N° I8 4 jours après le début de l'ictère,

Obs. N° I9 2 jours après le début de l'ictère,

...

Obs. N° 20 I semaine après le début de l'ictère,
Obs. N° 2I 5 jours après le début de l'ictère,
Obs. N° 22 I semaine après le début de l'ictère.

. Dans un cas seulement, l'observation N° 23, la mort survient au I5 ème jour et ne semble pas dû uniquement à l'atteinte hépatique. Les auteurs incriminent l'insuffisante rénale et l'insuffisante respiratoire associées.

C O N C L U S I O N

I En résumé, tels sont les faits observés. On peut à leur propos faire les remarques suivantes :

. En ce qui concerne le terrain

Il s'agissait de sujets jeunes (4 sur 6), atteints de tuberculose de gravité moyenne, non dénutris, sans aucune atteinte hépatique préalable, et sans autre tare viscérale (sauf I ayant une insuffisance respiratoire).

. La date d'apparition de l'accident est dans tous les cas très tardive par rapport au début du traitement antituberculeux.

. Il s'agit d'ictères très discrets s'accompagnant d'une cytolyse et d'une insuffisance hépatocellulaire très importante, et évoluant très rapidement vers la mort dans un tableau de coma hépatique.

2 Le rôle d'un virus semble évident.

A - Ces faits ont été observés lors d'une épidémie survenue dans un service hospitalier en mai 70 et ces 6 cas d'atrophies hépatiques ont eu lieu dans

...

un même secteur de ce service.

Un enquête a été faite lors de cette épidémie.

a) L'Antigène Australia a été recherché dans le sérum de 7I malades - dont 4I étaient tuberculeux - de ce service et chez 76 membres du personnel hospitalier.

. il en est ressorti que les accidents hépatiques sont survenus exclusivement chez les tuberculeux et avec une fréquence plus grande chez les porteurs d'Antigène Australia.

b) La transmission de l'hépatite n'a pas été mise en évidence :

. la transmission par le personnel semble avoir été écartée : pas de porteur d'Antigène et un seul porteur d'anticorps.

. la transmission par le matériel d'inoculation semble également exclue : tubulures à perfusion à usage unique, aiguilles et seringues très soigneusement stérilisées.

B - Dans les 6 observation précitées, la recherche de l'Antigène Australia a été :

3 fois positive obs. N° I9, 20, 2I

I fois négative Obs. N° I8

2 fois non recherchée (Obs. N° 22) ou pratiquée trop tard (Obs.N°23)

C - Le virus en cause est probablement du type B étant donné :

. La survenue tardive des accidents : 3 mois ou plus.

. L'antigène Australia présent dans 3 cas.

3 - Le rôle des médicaments

n'est pas évident de façon directe, tant au plus peut-on soulever

...

le problème de leur rôle aggravant possible sur l'évolution d'une hépatite virale.

. Dans les six observations les sujets ont reçu une polychimiothérapie antituberculeuse associant :

I. N. H.
Rifampicine
Strepto.
P. A. S.

aux doses habituelles.

. Lors de l'enquête, faite lors de l'épidémie, il est ressorti que dans ce même service, la survenue des accidents hépatiques avait été beaucoup plus importante chez les sujets recevant de la Rifampicine (I4 sur 28 : 50%) que chez ceux n'en recevant pas (2 sur 34 : 5,8 %).

. Et d'autre part que la fréquence des accidents avait été beaucoup plus élevée chez les porteurs de l'association :

(- traitement par la Rifampicine,
(- Antigène Australia positif.

que chez ceux porteurs d'un seul de ces facteurs ou n'ayant aucun des deux.

. Enfin, il est à retenir que le mode de transmission de l'hépatite n'a pas été découvert.

EN RESUME, il s'agit d'une épidémie d'ictères à virus B, dans une collectivité mais les auteurs retiennent tant dans la fréquence de survenue que dans leur gravité le rôle accessoire d'une part de la maladie tuberculeuse, d'autre part du traitement de celle-ci par la Rifampicine.

°

) (

CLASSIFICATION DES OBSERVATIONS ET ANALYSE DES FACTEURS PARAISSANT ETRE INTERVENUS DANS L'EVOLUTION FATALE.

Nous les classerons en trois groupes.

I - QUATRE OBSERVATIONS

- nos observations personnelles : n° 1 et 3,
- la malade de LESOBRE : obs. n° 8,
- et l'observation de GODEAU : n° 16.

Dans ces 4 cas, il semble véritablement que le traitement antituberculeux ait été directement responsable de la survenue de ces accidents mortels.

Nous en rappelerons les élèments essentiels.

LE TERRAIN

L'âge

. dans l'observation n° 1, il s'agit d'un homme de 65 ans.
. dans l'observation n° 3, il s'agit d'un homme de 67 ans.
. dans l'observation n° 8, il s'agit d'une femme de 49 ans.
. dans l'observation n° 16, il s'agit d'une femme de 66 ans.

L'état de nutrition

. le 1er malade est amaigri, mais non dénutri, pesant 55 kg.
. le malade n° 3, est dénutri ayant maigri de 15 kg en 1 an, il pèse 41 kg.
. la malade n° 8 est amaigrie, pesant 45 kg.
. la malade n° 16 n'est pas dénutrie, et pèse 50 kg.

Leur état général n'est pas très favorable.

. Dans l'observation n° 1, il s'agit d'un malade qui

...

présente depuis 2 mois une altération importante de l'état général, qui est anorectique et fébrile, et de plus très dépressif.

. Dans l'observation n° 3, il s'agit également d'un malade qui a négligé sa maladie et qui présente depuis un an, une altération de l'état général importante. Il est asthénique et fébrile. Les tests tuberculiniques resteront négatifs malgré l'importance de sa tuberculose.

. Dans l'observation n° 8, il s'agit d'une malade ayant eu une tuberculose pulmonaire, s'accompagnant d'une insuffisance respiratoire.

. Dans l'observation n° 16, l'état général est probablement bien médiocre étant donné l'ancienneté de la tuberculose.

Le type de la tuberculose

Il s'agit dans tous les cas de tuberculoses pulmonaires graves :

. le 1er malade a une tuberculose pulmonaire bilatérale hautement fébrile.

. le 3è malade a également une tuberculose pulmonaire bilatérale très étendue, multicavitaire, bacillifère et fébrile.

. la malade n° 8 a une tuberculose pulmonaire ancienne.

. la malade n° 16 fait une 2è rechute de tuberculose pulmonaire.

L'état hépatique avant traitement.

Dans les 4 cas, on ne retrouve aucun antécèdent hépatique préalable, en particulier pas d'antécèdent éthylique.

Le foie peut être présumé sain.

Dans les observations n° 1, 3 et 8, les perturbations biologiques sont à mettre sur le compte du retentissement de leur grave tuberculose pulmonaire.

...

Donc, sujets moyennement âgés, amaigris et même dénutris dans 1 cas, à l'état général médiocre, atteints de tuberculose pulmonaire grave, au foie sain, sans antécèdent hépatique et en particulier sans passé éthylique.

DATE D'APPARITION

Dans les 4 cas, la date de survenue de l'accident a été très précoce :

. au 7è jour de traitement pour le malade n° 16,
. au 8è jour de traitement pour le malade n° 3,
. au 10è jour de traitement pour les malades n° 1 et 8.

MODALITE DE L'ACCIDENT

Dans les 4 cas, apparition sans phase préictérique d'un ictère.

Pour le 1er malade :

. ictère généralisé cutanéomuqueux, s'accompagnant d'asthénie, d'anorexie et d'un gros foie,
. ictère à bilirubine surtout conjuguée (bilirubine totale : 34 mg/l, conjuguée : 29) ;
. fortement cytolytique (S. G. O. T. : 720 u. et S. G. P. T. : 960 u.) ;
. avec insuffisance hépato-cellulaire (taux de prothrombine : 40 %).

Pour le malade n° 3 :

. ictère cutanéomuqueux, s'accompagnant d'anorexie, de nausées, de vomissements sans gros foie,
. ictère à bilirubine surtout conjuguée (bilirubine totale : 56 mg/l, conjuguée : 36) ;

...

. fortement cytolytique (S. G. O. T. : 750 mU/ml et S. G. P. T. : 425 mU/ml) ;

. avec insuffisance hépato-cellulaire (taux de prothrombine : 38 %).

Pour la malade n° 8 :

. ictère franc généralisé, à bilirubine mixte,(bilirubine totale : 70 mg/l, directe : 40, indirecte : 30) ;

. fortement cytolytique (S. G. O. T. : 200 u., et S. G. P. T. : 900 u.) ;

. s'accompagnant d'une insuffisance hépato-cellulaire considérable (taux de prothrombine inférieur à 10 %).

Pour la malade n° 16 :

. ictère franc, s'accompagnant d'une oligurie puis d'une anurie avec hypothermie à 36° 4.

. ictère à bilirubine conjuguée (bilirubine totale : 80 mg/l; conjuguée : 70).;

. fortement cytolytique (S. G. O. T. : 1 300 u. et S. G. P. T. : 180 u.).

EVOLUTION DE CES ACCIDENTS

Dans le premier cas, l'ictère sera d'évolution régressive, assez rapidement en 15 jours, tant sur le plan clinique que biologique après l'arrêt de la Rifampicine seule. Puis lors de la réintroduction de la Rifampicine dans le traitement qui parut indiquée devant la gravité de la tuberculose, celle-ci pourtant donnée à mi-dose (300 mg/jour soit 5,45 mg/kg/jour) l'ictère réapparaît au 7è jour, il est alors peu cytolytique, le taux des transaminases restant assez faible : S. G. P. T. : 100 u, S. G. O. T. : 80 u.

Bien que la Rifampicine soit alors arrêtée aussitôt, cet ictère évolue vers la mort en 12 jours dans un tableau de

...

grande insuffisance hépatique.

Cette rechute, lors de la réintroduction est un élément très important, permettant d'incriminer, de façon quasi certaine, la Rifampicine dans la survenue de cet ictère mortel.

Malgré la faible élèvation du chiffre des transaminases lors du 2è épisode ictérique, l'examen histologique a montré une nécrose hépatocytaire massive.

Dans la 3è observation, malgré l'arrêt immédiat de la Rifampicine, l'évolution de cet ictère s'est faite d'un seul tenant vers la mort, survenue très rapidement au 3è jour. Le malade est mort dans un tableau de coma hépatique.

L'examen histologique du foie a montré une nécrose importante et étendue du parenchyme hépatique.

Pour la malade de LESOBRE (obs. n° 8)

L'évolution a été également très rapide, en 6 jours, se faisant d'un seul tenant vers la mort.

La malade meurt dans un tableau de coma hépatique associé à un syndrome hémorragique.

L'examen histologique du foie montrera également une nécrose de presque tout le parenchyme hépatique.

Pour la malade de GODEAU (obs. n° 16)

L'évolution est foudroyante en 48 heures, malgré tout traitement, dans un tableau de coma hépatique, alors que les transaminases sont pratiquement revenues à des chiffres normaux : S. G. O. T. : 56 u. et S. G. P. T. : 64 u.

L'examen histologique montrera une nécrose aiguë et massive du parenchyme hépatique.

Ici, les faits sont donc plus difficiles à analyser, du fait de la possibilité d'un choc secondaire à une septicémie à germes gram négatif.

Et pourtant, quand on se rapporte aux travaux sur ce problème (PARAFF, CAROLI, LEGRAIN), on voit que les ictères

...

observés au cours de ces septicémies à germes gram négatifs sont surtout cholestatiques, il n'y a en principe pas de cytolyse hépatique au cours de ces hépatites.

Leur gravité vient plus du rein que du foie et l'évolution de l'hépatite est en principe régressive sous traitement antibiotique.

Nous pouvons ajouter que le rein droit, qui n'était pas le siège d'une suppuration autour d'un calcul, s'est avèré normal à l'histologie, ce qui n'est pas en faveur de la possibilité d'une septicémie à gram négatif où on observe en général une nécrose tubulaire des 2 reins.

EN RESUME

Pour ces 4 observations, le rôle du traitement antituberculeux paraît net, étant donné la date de survenue très précoce (10è, 7è, 8è jour) de ces ictères chez des sujets au foie antérieurement sain.

Quant au médicament directement responsable, la Rifampicine étant associée à d'autres médicaments, ce chapitre sera longuement discuté par la suite.

Cependant, dans un cas, l'observation n° 1, l'évolution régressive après l'arrêt de la Rifampicine et la rechute lors de la réinduction par cette drogue, semblent permettre d'incriminer de façon certaine la Rifampicine, dans la survenue de cet ictère mortel.

II - LA MAJORITE DES OBSERVATIONS (13 sur 23).

Dans ces 13 observations un rôle aussi direct de la thérapeutique ne peut être retenu car interviennent d'autres facteurs, avant.tout, le terrain.

...

LE TERRAIN

Il a un rôle très important.

L'âge :

Il s'agit dans l'ensemble de sujets âgés :

. 8 malades ont plus de 60 ans,

. 2 parmi eux sont de grands vieillards de plus de 80 ans : obs. n° 12 et 14.

L'état de nutrition :

5 malades sont dénutris

. obs. n° 2 : 45 kg,
n° 7 : 48 kg,
n° 15 : 45 kg,
n° 6 et 12.

3 ne sont pas dénutris

. obs. n° 4 : 69 kg,
n° 5 : 73,4 kg,
n° 13 : 70 kg.

On ne connaît pas le poids des autres malades.

L'état général :

Dans l'ensemble : mauvais état général.

Dans un cas, obs. n° 2 : altération récente de l'état général remontant à 2 mois avec asthénie, anorexie, amaigrissement et fébricule.

Dans tous les autres cas altération de l'état général plus ancienne, du fait soit de leur grand âge, soit de l'ancienneté de leur tuberculose pulmonaire, soit du fait de tares viscérales.

...

Le type de la tuberculose :

Dans 3 cas, on ne connaît pas le type de la tuberculose :

. obs. n° 11, 12 et 15.

Dans 2 cas, tuberculose de gravité moyenne :

. obs. n° 13 : tuberculose du segment apical du lobe inférieur gauche,

. obs. n° 14 : tuberculose ganglionnaire peu étendue.

Dans tous les cas, il s'agit de tuberculoses pulmonaires graves :

. obs. n° 2 : tuberculose grave excavée du sommet droit.

. obs. n° 4 : rechute de tuberculose pulmonaire ancienne.

. obs. n° 5 : rechute de tuberculose pulmonaire ancienne.

. obs. n° 6 : tuberculose très étendue, excavée, bacillifère.

. obs. n° 7 : tuberculose pulmonaire étendue, bilatérale, excavée.

. obs. n° 9 : tuberculose pulmonaire ancienne.

. obs. n° 10 : tuberculose pulmonaire ancienne.

. obs. n° 17 : tuberculose pulmonaire ancienne et tuberculose osseuse du poignet.

On retrouve de nombreuses tares viscérales :

. Troubles neurologiques dans 3 cas :

. obs. n° 4 : polynévrite.

. obs. n° 13 : syndrôme pseudo-bulbaire, troubles extra-pyramidaux, troubles spinctériens et escarres.

. obs. n° 14 : maladie de Parkinson.

. Diabète dans 2 cas :

. obs. n° 11 et 15.

. Insuffisance rénale dans 1 cas :

. obs. n° 10.

. Bronchite chronique et coronarite dans 1 cas :

. obs. n° 13.

...

Au point de vue état hépatobiliaire préalable au traitement, on retrouve :

. 1 lithiase biliaire : obs. n° 14.
. 1 angiocholite urémigène : obs. n° 15.
. 1 adénocancer du foie : obs. n° 9.
. 10 éthyliques chroniques dont 8 cirrhoses du foie prouvées par la clinique, la biologie et pour certaines par l'histologie.

Voici les renseignements tels qu'ils ont été donnés par les auteurs :

. obs. n° 2

hépatomégalie à bord inférieur tranchant,
ascite,
varices oesophagiennes à la fibroscopie,
syndrome biologique de cirrhose :
. bilirubine totale : 17 mg/l,
. cholestérol total abaissé : 1,65 g/l,
. phosphatases alcalines élevées : 66 u. I.,
. protides totaux : 63 g/l,
A/G : 0,53,
. hypoalbuminémie : 22 g/l,
. hyperglobulinémie : α_1 : 8 %, α_2 : 14 %,
β : 20 %, γ : 23 %.
. tests de floculation très perturbés, transaminases normales.
cirrhose et stéatose hépatique à l'examen histologique.

. obs. n° 4

cirrhose hypertrophique.

. obs. n° 5

cirrhose hépatique en décompensation ictéro-oedémato-ascitique à l'entrée.
Bilan biologique

...

. bilirubine totale : 23 mg/l,
. cholestérol total : 1,70 g/l,
. E/T : 0,47,
. transaminases : S. G. P. T. : 27 u,
S. G. O. T. : 25 u.

. obs. n° 6 :

Cirrhose hépatique,
hépatomégalie à bord inférieur tranchant.
Bilan biologique :
. bilirubine totale : 11 mg/l,
. cholestérol total : 1,50 g/l,
. E/T : 0,53,
. prothrombine : 80 %,
. protides totaux : 71 g/l,
. hypoalbuminémie : 2,84 g/l,
. hyperglobulinémie : α_1 : 5 %, α_2 : 12 %,
β : 12 %, γ : 28 %.
. tests de floculation très perturbés.
. transaminases : S. G. P. T. : 23 u,
S. G. O. T. : 82 u.,
. rétention nette de la B. S. P. : 65 % à la 15è minute
30 % à la 45è minute.

. obs. n° 9 :

Cirrhose hépatique,
pas de bilan biologique avant traitement.

. obs. n° 11 :

Cirrhose hépatique,
pas de bilan biologique avant traitement.
Ce malade continuera à boire pendant toute la durée de son hospitalisation.

...

. obs. n° 12 :

Ethylique chronique, grabataire.

. obs. n° 13 :

Cirrhose éthylique,
hépatomégalie, C. V. C. et ascite,
angiomes stellaires et érythème palmaire.
Bilan biologique :
. bilirubine totale : 17 mg/l,
. cholestérol total : 0,95 g/l,
. taux de prothrombine : 54 %,
. phosphatases alcalines : 17 u.,
. hyper γ globulinémie : 22 g/l,
. tests de floculation perturbés.

. obs. n° 15 :

Hépatomégalie,
cirrhose hypertrophique du foie à l'examen anatomopathologique.

DATE D'APPARITION PAR RAPPORT AU DEBUT DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX.

. Dans 4 cas, la date de survenue des accidents a été très précoce :

9è jour : obs. n° 5,
9è jour : obs. n° 6,
7è jour : obs. n° 7,
10è jour : obs. n° 13.

Il s'agissait de 4 éthyliques chroniques dont 3 cirrhoses (obs. n° 5, 7 et 13).

. Dans 2 cas, elle a été également assez précoce.

...

18è jour : obs. n° 9,

20è jour : obs. n° 15.

Il s'agit également de deux cirrhotiques.

. Dans 5 cas, les accidents ont été plus tardifs.

27 jours : obs. n° 2,

1 mois : obs. n° 14,

2 mois : obs. n° 10,

3 mois : obs. n° 17,

5 mois : obs. n° 4.

Parmi eux, 2 sont cirrhotiques (obs. n° 2 et 4).
Une à une lithiase biliaire (obs. n° 14).

. Dans 1 cas, l'accident apparaît quelques jours après l'arrêt du traitement antituberculeux (obs. n° 12).

MODALITES DES ACCIDENTS

Dans tous les cas, il s'agit d'ictères apparus sans phase préictérique.

Cliniquement

. Dans 4 cas : ictères francs généralisés (obs. n° 4, 5, 7 et 14),

. Dans les autres cas : ictères cutanéomuqueux, peu intenses et même subictère conjonctival dans 2 cas (obs. n° 2 et 13).

Sur le plan biologique

- Il s'agit essentiellement d'ictère à bilirubine conjuguée.

. Les chiffres sont élevés dans 3 cas

Obs. n° 14 : bilirubine totale : 400 mg/l,

Obs. n° 5 : bilirubine totale : 190 mg/l
conjuguée : 170 mg/l,

Obs. n° 7 : bilirubine totale : 110 mg/l,
conjuguée : 90 mg/l.

...

. moins élevés par ailleurs

obs. n° 4 : bilirubine totale : 79 mg/l
conjuguée : 53 mg/l,
obs. n° 13 : bilirubine totale : 74 mg/l,
obs. n° 2 : bilirubine totale : 34 mg/l
conjuguée : 20 mg/l,
obs. n° 6 : bilirubine totale : 26 mg/l,
conjuguée : 16 mg/l,
obs. n° 11 : hyperbilirubinémie dont on ne connait pas les chiffres.

- Les transaminases sont élevées dans 3 cas.

Obs. n° 15 : S. G. P. T. : 450 u. S. G. O. T. : 310 u.
obs. n° 14 : S. G. P. T. : 120 u. S. G. O. T. : 420 u.
obs. n° 4 : S. G. P. T. : 90 u S. G. O. T. : 95 u.

. peu élevées dans 5 cas

obs. n° 5 : S. G. P. T. : 30 u. S. G. O. T. : 65 u.
obs. n° 6 : S. G. P. T. : 44 u. S. G. O. T. : 50 u.
obs. n° 7 : S. G. P. T. : 31 u. S. G. O. T. : 50 u.
obs. n° 13 : S. G. P. T. : 36 u.
obs. n° 11 : hypertransaminasémie dont on ne connaît pas les chiffres.

. les transaminases restent à des chiffres normaux dans 1 cas (obs. n° 2).

. Dans 4 cas : obs. n° 9, 10, 13, 17, on ne connaît pas les chiffres des transaminases au cours de l'accident ictérique.

EVOLUTION DE CES ACCIDENTS

- Dans 9 cas, l'évolution sera rapidement mortelle.

. obs. n° 2 : cirrhotique mort en 6 jours après l'apparition de l'ictère dans un tableau combinant une aggravation de

...

sa cirrhose et de la fièvre.

Obs. n° 4 : cirrhotique qui, malgré l'arrêt de la Rifampicine, meurt en 20 jours dans un tableau de coma hépatique et d'hémorragie digestive.

Obs. n° 5 : Cirrhotique qui, malgré l'arrêt de la Rifampicine, meurt en 8 jours dans un tableau de coma hépatique.

Obs. n° 6 : Grand éthylique qui meurt rapidement dans un tableau d'hémorragie digestive.

Obs. n° 9 : Evolution d'un adénocancer du foie.

Obs. n° 12 : Cet ictère apparu après l'arrêt du traitement, est mis par les auteurs sur le compte d'une hépatite d'inoculation.

Obs. n° 13 : Cirrhotique mort en 8 jours dans un tableau de coma hépatique.

Obs. n° 17 : Grabataire qui, malgré l'arrêt de la Rifampicine, meurt en quelques jours dans un tableau d'hépato-néphrite.

EN RESUME. Pour ces 9 malades, l'évolution mortelle s'est faite d'un seul tenant à la suite de cet accident hépatique. Ils sont morts de leur maladie hépatique préexistante au traitement antituberculeux.

Dans 4 cas, l'ictère a eu une évolution régressive :

. Spontanément dans un cas (obs. n° 10) sans chagement de la thérapeutique et en particulier sans arrêt de la Rifampicine, l'ictère disparaît lentement en 1 mois, le malade meurt ultérieurement d'insuffisance rénale.

. Dans 2 cas, l'accident hépatique est regressif après l'arrêt de la Rifampicine seule.

. obs. n° 15 : chez ce cirrhotique, après l'arrêt de la Rifampicine, le coma hépatique regresse en 2 jours et les chiffres de transaminases baissent également en 2 jours : les S. G. P. T. de 450 u. à 250 u. et les S. G. O. T. de 310 u. à 60 u.
L'évolution est favorable ; la Rifampicine n'est pas reprise, le

...

malade sort de l'hôpital. Il meurt 8 mois plus tard d'un accident vasculaire cérébral.

. Obs. n° 14 ; chez cette malade très âgée, grabataire, porteuse d'une lithiase biliaire, l'ictère disparaît assez lentement après l'arrêt de la Rifampicine. La malade meurt 2 mois après la disparition de l'ictère dans un tableau de cachexie et d'infections multiples.

. Dans 1 cas de MORERE, obs. n° 11, le traitement comportant I. N. H. et Rifampicine est interrompu pendant 15 jours, on observe alors une normalisation des chiffres de bilirubine et de transaminases.
Ce traitement est alors repris et on note une nouvelle élèvation des transaminases, mais à des chiffres inférieurs, jugés compatibles avec la poursuite du traitement.
Le traitement est donc poursuivi, l'évolution est bonne et au bout de 6 mois le malade sort. Ce cirrhotique mourra ultérieurement à l'occasion d'une décompensation ictéro-oedémato-ascitique de sa cirrhose.

EN RESUME. Dans ces 4 cas, la mort est survenue alors que l'accident hépatique avait regressé et que le traitement antituberculeux était arrêté.

Ces 4 malades sont morts :

. d'insuffisance rénale dans 1 cas, obs. N° 10,

. d'un accident vasculaire cérébral dans un autre cas, obs. n° 15,

. de l'évolution de leur maladie dans les 2 derniers cas : - cachexie, obs. n° 14,
- décompensation ictéro-oedémato-ascitique de sa cirrhose, obs. n° 11.

<u>Ainsi après avoir étudié ce deuxième groupe de 13 observations, nous remarquons un certain nombre de faits</u> :

- 4 fois la date de survenue de l'ictère a été très précoce :

...

9è, 9è, 7è et 10è jour (obs. n° 6, 7, 9 et 13).

- 2 fois l'accident a été regressif après l'arrêt de la Rifampicine.
  - . une fois régression très rapide, en 2 jours, tant clinique que biologique (obs. n° 15),
  - . dans l'autre cas, regression un peu plus lente (obs. n° 14).
- dans ces 2 cas, il n'y a pas eu de tentative de réinduction.
- dans un cas de MORERE (obs. n° 11), on retrouve 2 faits très intéressants :
  - . la regression en 15 jours après l'arrêt du traitement,
  - . et la rechute biologique lors de la réinduction.

Dans ce cas, le traitement comportait l'association I. N. H. + Rifampicine. L'arrêt puis la réinduction ont intéressé le traitement entier, aussi le rôle propre de chaque drogue dans la survenue de ces faits ne peut être précisé.

C O N C L U S I O N

- <u>Dans la plupart des cas de ce deuxième groupe d'observations</u>,

. sans doute n'y a-t-il eu qu'une coïncidence entre la mise en route du traitement antituberculeux et la survenue de l'aggravation de la maladie hépatique sous-jacente, en particulier de la cirrhose.

. certains malades sont morts pour d'autres raisons que l'aggravation de leur maladie hépatique (cachexie, infections).

. certains même sont morts à distance de l'accident hépatique (l'un est mort 8 mois plus tard d'un accident vasculaire cérébral, un autre d'infections multiples).

- <u>Par contre dans 5 cas</u>,

. les 4 cas où la survenue de l'accident hépatique a été très précoce (obs. n° 6, 7, 9 et 13),

. et le cas de MORERE (obs. n° 11) où on observe cette rechute lors de la réinduction.

...

Il semble bien qu'il s'agisse plus que d'une coïncidence et qu'il y ait bien eu une aggravation de l'état hépatique de ces 5 cirrhotiques à l'occasion de la mise en route du traitement antituberculeux.

III - ENFIN LES SIX OBSERVATIONS DE CAROLI.

Il s'agissait manifestement d'hépatites virales surajoutées.

Nous en rappellerons les élèments essentiels :

LE TERRAIN

L'âge

. sujets jeunes de moins de 40 ans dans 4 cas,
. 2 sujets sont plus âgés : 60 et 71 ans.

Le type de la tuberculose

. il s'agit dans tous les cas de tuberculose pulmonaire de gravité moyenne.

Leur état de nutrition

. est bon dans tous les cas.
. sujet en bon état général.

Leur état hépatique avant traitement

. est bon. Il s'agit de sujets sans antécèdent hépatique et en particulier sans antécèdent éthylique.

DATE D'APPARITION

La date d'apparition des accidents a été dans tous les cas tardive : égale ou supérieure à 3 mois :

...

. obs. n° 18 : 3 mois,

. obs. n° 19 : 80 jours,

. obs. n° 20 : 4 mois et demi,

. obs. n° 21 : 3 mois après le début du traitement, la Rifampicine étant arrêtée depuis 1 mois.

. obs. n° 22 : 4 mois après le début du traitement,

. obs. n° 23 : 11 mois après le début du traitement, celui-ci étant arrêté depuis 1 mois.

LES MODALITES DE L'ACCIDENT

Survenue d'un ictère : sans phase préictérique dans 4 cas,

. mais précèdée d'une phase préictérique dans 2 cas.

. obs. n° 18 : baisse de l'état général avec anorexie et fébricule,

. obs. n° 19 : baisse de l'état général avec fièvre, myalgies, céphalées, sans anorexie.

Cliniquement

. Un ictère d'intensité modérée dans 6 cas, mais qui foncera chez 3 malades lors de l'aggravation terminale : obs. n° 20, 21 et 23.

. s'accompagnant d'une hépatomégalie dans 2 cas, obs. n° 19 et 21.

Sur le plan biologique

. surtout fortement cytolytique

obs. n° 18 : S. G. P. T. : 3 400 mU puis 3 600 mU,
S. G. O. T. : 3 800 mU.

obs. n° 20 : S. G. P. T. : 1 500 mU puis 1 200 mU.
S. G. O. T. : 1 400 mU.

obs. n° 21 : S. G. P. T. : 400 u. W. puis 1 950 u.W., puis 5 000 u. W.

...

S. G. O. T. : 650 u. W. puis 3 000 u.W., puis 8 370 u. W.

obs. n° 22 : S. G. P. T. : 3 200 u. F.

obs. n° 23 : S. G. P. T. : 3 300 u. W.

S. G. O. T. : 1 500 u. W.

. avec insuffisance hépato-cellulaire considérable

Temps de Quick < 10 % dans 5 cas (obs. n° 19, 20, 21, 22, 23),

égal à 15 % dans 1 cas (obs. n° 19).

. et hyperammoniémie importante dans 4 cas

obs. n° 18 : 440 mcg%

obs. n° 19 : 290 puis 165 mcg%

obs. n° 20 : 160 mcg%

obs. n° 23 : ammoniémie veineuse : 70 mcg%.

La recherche d'antigène Australia a été positive dans 3 cas : obs. n° 19, 20 et 21.

La ponction-biopsie hépatique dans les 3 cas où elle a été pratiquée, montra une nécrose aiguë du parenchyme hépatique.

L' EVOLUTION DE CES ACCIDENTS

sera dans 5 cas sur 6 très rapidement mortelle en 2 à 8 jours. Dans 1 cas (obs. n° 23) la mort surviendra au 15è jour.

EN RESUME : ces 6 observations relèvent d'une épidémie d'hépatite virale survenue dans un service hospitalier.

La responsabilité du traitement dans la survenue des ictères mortels n'est pas directement mise en cause.

Cependant, devant les résultats de l'enquête épidémiologique :

- fréquence de survenue des accidents nettement plus grande chez les sujets tuberculeux recevant de la Rifampicine que chez ceux n'en recevant pas (50 % contre 5,8 %).

...

- et fréquence plus grande des accidents chez les sujets porteurs de l'antigène Australia et traités par la Rifampicine que chez les sujets :

. soit porteurs de l'antigène Australia, mais non traités par la Rifampicine,

. soit traités par la Rifampicine mais non porteurs de l'antigène Australia.

On peut se demander si ce traitement antituberculeux n'a pas eu un rôle favorisant dans la survenue de ces accidents et surtout n'a pas eu un rôle aggravant dans leur évolution.

o

o o

RAPPEL DES INCIDENTS
PLUS COURAMMENT RENCONTRES AU COURS DES TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX COMPORTANT DE LA RIFAMPICINE.

Nous venons d'exposer 23 observations d'ictères mortels. Il s'agit de faits très disparatres.

Il nous semble important pour mieux les situer de rappeler des faits moins exceptionnels, c'est-à-dire les incidents observés au cours des traitements antituberculeux comportant de la Rifampicine.

De très nombreuses publications y ont été consacrées, mais nous nous baserons essentiellement sur 100 observations ainsi traitées, recueillies dans un Service de Médecine Interne recevant des malades de tout venant qui ont fait l'objet d'un précèdent travail.

Dans cette étude :

I - LA FREQUENCE DES INCIDENTS OU ACCIDENTS A ETE GRANDE. atteignant 45 % des cas dont 15 % d'ictères. En effet la plupart des publications font part d'un pourcentage de perturbations hépatiques beaucoup moins important : en moyenne dans 10 % des cas dont 5 % d'ictères.

Ainsi,

- GUILLERMAND, sur 596 malades, observe 9 % de perturbations hépatiques dont 5,41 % d'ictères.
- GRAISELY, HUGUES, EMERY, MARCHES, complètant la statistique de GUILLERMAND, sur 980 malades, relèvent 5 % d'ictères.
- PIERON, sur 300 malades, trouve 3 % d'ictères.
- BROUET, sur 626 cas, trouve 5,1 % d'atteintes hépatiques, ictères compris.
- BROCARD, sur 40 cas, trouve 15 % de perturbations hépatiques, dont 5 % d'ictères.
- DECROIX, 4 % d'ictères.
- CONSTANS, sur 56 cas, 15,3 % de perturbations hépatiques, dont 5,3 % d'ictères.

...

Cependant certains auteurs ont observé une fréquence plus grande.

- LESOBRE, sur 50 malades note 30 % d'atteintes hépatiques dont 24 % d'ictères.
- MORERE, sur 51 malades trouve 36 % de perturbations hépatiques dont 10 % d'ictères.
- TACQUET, sur 40 malades, trouve 20 % de perturbations hépatiques dont 10 % d'ictères.
- OURY, trouve 10,5 % d'ictères.

II - DATE D'APPARITION DES INCIDENTS.

Les incidents sont d'apparition précoce, survenant dans la majorité des cas dans les trois premières semaines (dans 25 cas). Cependant, ils peuvent être tardifs (15 cas) pouvant même survenir, dans un cas, au 5è mois.

III - MODALITE DES INCIDENTS.

Les incidents observés dans ces 100 observations ont eu une modalité variable.

1 - L'anomalie essentielle est l'élèvation des transaminases qui est restée isolée, c'est-à-dire sans traduction clinique, dans 22 cas.

Cette élèvation est modérée, ne dépassant pas 115 u.F.

Cependant dans 1 cas, elle est plus forte, atteignant 500 u. F. pour les S. G. P. T.

Elle porte :

. à la fois sur les S. G. P. T. et les S. G. O. T. dans 10 cas.

...

. sur les S. G. P. T. seules dans 5 cas.

. sur les S. G. O. T. seules dans 6 cas.

2 - Un ictère ou un subictère est noté dans 11 cas.

. dans 1 cas, il est resté isolé, sans trouble digestif, ni élèvation des transaminases.

. ailleurs, il s'est accompagné de troubles digestifs ou d'une élèvation modérée des transaminases portant à la fois sur les S. G. O. T. et sur les S. G. P. T. Celles-ci sont restées normales dans 2 cas.

. l'hyperbilirubinémie est modérée, ne dépassant pas dans la majorité des cas 34 mg/litre. Dans un cas cependant, elle atteint 54 mg/l. Elle porte essentiellement sur la bilirubine conjuguée.

3 - Dans 6 cas, il s'est agi de troubles digestifs à type de nausées, vomissements, anorexie, accompagnés de perturbations biologiques :

. dans 4 cas, on note une élèvation des transaminases.

. dans un cas de cirrhose, une élèvation de la bilirubine et du cholestérol,

. dans un cas, les troubles digestifs, l'élèvation du cholestérol et des transaminases s'accompagnent d'une éruption prurigineuse, maculo-papuleuse, de douleurs épigastriques, de fièvre et d'arthralgies.

4 - Dans un cas, on a observé un syndrôme de cholestase, isolé, avec élèvation de la bilirubine, des phosphatases alcalines et du cholestérol.

La ponction-biopsie de foie a été pratiquée au moment des incidents dans 10 de ces cas.

- une nécrose cellulaire a été trouvée dans 2 cas.

. importante dans 1 cas,

...

. accompagnée d'une clarification cellulaire de certains hépatocytes, d'infiltrats inflammatoires et d'une fibrose discrète dans l'autre cas.(le traitement associé, chez ce malade, I. N. H. + Rifampicine et Trévintix).

- quelques rares corps de Councilman dans un autre cas,
- ailleurs une clarification cellulaire et une discrète stéatose dans un cas,
- une stéatose très modérée dans un autre cas,
- ailleurs l'histologie reste normale.

IV - EVOLUTION DE CES INCIDENTS.

1 - Dans tous les cas la guérison a été obtenue

- sans arrêt du traitement dans 25 cas,
- après arrêt de la Rifampicine seule dans 9 cas,
- après arrêt de tout traitement antituberculeux dans 5 cas.

Le retour à la normale s'est fait rapidement, dans la majorité des cas, en moins de 20 jours.

Cependant, dans 8 cas, l'évolution a été plus longue, pouvant atteindre 2 mois.

La Rifampicine a été réadministrée sans incident dans 6 cas, dont 3 à moitié dose (300 mg au lieu de 600 mg).

Dans un cas de cirrhose, on a observé une nouvelle élèvation des transaminases 12 jours après la reprise de la Rifampicine. Cette élèvation a regressé rapidement, en 48 heures, après l'arrêt de la Rifampicine.

2 - 9 malades ont fait plusieurs incidents successifs.

Ces incidents ont les mêmes caractères cliniques et

...

évolutifs que les premiers, regressant en quelques jours sans arrêt du traitement dans la majorité des cas.

Ils sont survenus :

- dans 4 cas chez des sujets à foie sain,
- dans 5 cas chez des sujets à foie altéré. Parmi ces foies altérés, on note 2 cirrhoses et une pancréatite chronique.

V - DANS LA SURVENUE DE CES INCIDENTS, ON A CHERCHE A METTRE EN EVIDENCE :

1 - Le rôle du terrain

a) l'état de nutrition

11 malades sur 41 sont dénutris.

b) le type de la tuberculose

Dans l'ensemble, il s'agit de tuberculoses graves, bilatérales. 5 sont des anciens tuberculeux ayant reçu des traitements antérieurs.

c) l'état hépatique avant traitement

Il a été jugé sur :

- l'existence d'antécèdents hépatiques ou d'éthylisme,
- les caractères du foie à l'examen clinique,
- l'existence éventuelle d'autres signes cliniques (rate, circulation veineuse collatérale, subictère ...),
- la biologie, en particulier la B. S. P.,
- et l'examen histologique du foie lorsqu'il a été pratiqué.

...

Les incidents sont survenus :

- sur foie sain dans 18 cas. L'intégrité du parenchyme hépatique a été confirmée dans 4 cas par la ponction-biopsie hépatique.

- sur foie altéré dans 23 cas.

Parmi ces foies altérés, on trouve :

. 3 tuberculoses folliculaires du foie qui sont des découvertes d'examens histologiques,

. 4 cirrhoses évidentes, cliniquement et biologiquement, dont une confirmée par l'examen histologique du foie,

. pour les autres, il s'agit dans 9 cas (sur 15) d'éthyliques chroniques. La ponction-biopsie hépatique n'a pas été pratiquée dans tous les cas, mais lorsqu'elle a été pratiquée, elle montre une stéatose avec quelquefois une hémosidérose.

Si nous examinons l'état hépatique avant traitement dans 55 % de sujets qui n'ont pas fait d'incident, nous constatons que :

. 34 malades ont un foie sain,

. et 21 un foie taré. Parmi les foies altérés, on trouve :

. 2 cirrhoses,

. pour les autres il s'agit, dans 14 cas, d'éthyliques chroniques. Les 5 cas dans lesquels une ponction-biopsie hépatique a été pratiquée montrent une stéatofibrose.

2 - Le rôle des médicaments associés.

Dans les 100 observations, la Rifampicine a toujours été employée en polychimiothérapie.

a) Le traitement, au moment des incidents, associe :

- Rifampicine + Rimifon ± Streptomycine ou Ethambutol, dans 31 cas
- Rifampicine + Trévintix + Streptomycine ± Rimifon ou Ethambutol dans 3 cas.

...

- Rifampycine + Ethambutol dans 8 cas.

b) La dose d' I. N. H., calculée en fonction du poids, est :

- égale ou supérieure à 10,5 mg/kg/jour dans 14 cas.
- inférieure à 10,5 mg/kg/jour dans 17 cas.

VI - AINSI, A PROPOS DE CES 100 OBSERVATIONS, ON A CHERCHE A PREVOIR LA TOLERANCE DE LA THERAPEUTIQUE EN SE BASANT SUR L' ETUDE DE LA B. S. P.

Il en est ressorti qu'une épreuve à la B. S. P. perturbée avant traitement ne permet pas de poser une contre-indication à l'emploi de la Rifampicine.

Cependant, elle indique qu'il est préférable de diminuer la dose habituelle dans ces cas là (par exemple donner une gélule de 300 mg), ceci afin d'éviter un surdosage dont le rôle éventuel est parfois incriminé.

VII - DANS CE TRAVAIL, LE ROLE D'UN VIRUS SURAJOUTE A ETE RECHERCHE.

Et dans 10 cas on a fait une recherche d'antigène Australia.

Quatre fois cette recherche s'est avèrée positive et dans ces cas, les incidents ont eu une allure et une évolution très différentes des incidents précèdemment cités attribués à la thérapeutique.

Leur date de survenue a été beaucoup plus tardive

. dans 2 cas après 4 mois de traitement,
. dans 1 cas après 9 mois de traitement,
. dans 1 cas, 10 mois après le début du traitement, celui-ci

...

étant arrêté depuis 4 mois.

Leur allure

a) clinique

. ictère franc cutanéomuqueux,

. s'accompagnant d'une hépatomégalie,

. on note en outre : dans 1 cas des nausées, des vomissements ;
dans un autre, asthénie, anorexie et prurit.

Dans aucun cas on ne note de phase préictérique nette.

b) biologie

Dans tous les cas on retrouve :

. des signes de cytolyse importants : des chiffres de transaminases sont élevés. L'élèvation portant aussi bien sur les S. G. O. T. que sur les S. G. P. T., en moyenne 500 u. F., mais dans 2 cas les S. G. P. T. sont supérieurs à 1 500 u. F.

. accompagnés de signe de rétention :

L'hyperbilirubinémie est mixte, portant à la fois sur la bilirubine conjuguée et sur la bilirubine non conjuguée.

Dans 2 cas, elle est importante, dépassant 100 mg/l.

Dans 2 autres cas, elle est respectivement égale à 53 mg/l et 29 mg/l.

Les phosphatases alcalines sont augmentées dans tous les cas.

On note en outre :

. des signes d'inflammation dans 2 cas,

. des signes d'insuffisance cellulaire dans 2 cas :
baisse de la serum albumine,
baisse du taux de prothrombine.

c) Histologie

La ponction-biopsie hépatique a été faite dans tous les cas au moment des incidents, les transaminases étant encore élevées. Elle retrouve :

...

- dans 3 cas, une nécrose cellulaire,

- dans 1 cas, on ne note pas de nécrose récente et évidente, mais en une région, "la sclérose observée a un aspect très jeune et il est fort possible qu'elle représente l'organisation récente d'une plage nécrotique " (Prof. J. PAILLAS).

Leur évolution

Après arrêt complet du traitement, les troubles cliniques et biologiques disparaîssent plus ou moins lentement (3 à 4 semaines sauf dans un cas où elle s'est faite vers une rechute après une rémission apparente).

Lors de la reprise du traitement :

- dans 2 cas, tout s'est passé sans incident,

- dans un cas, cette reprise du traitement a été difficile, étant donné les oscillations évolutives.

- dans un cas, il n'a pas été repris, la tuberculose étant guérie.

Les modalités du traitement

Les associations médicamenteuses, au moment des incidents, comprenaient :

- dans 3 cas : Rifampicine, Rimifon, Streptomycine.

- dans 1 cas : Rifampicine, Rimifon, Trévintix.

Les doses d' I. N. H., calculées en fonction du poids étaient :

- dans 3 cas, inférieures à 10,5 mg/kg/jour.

- dans 1 cas : 11 mg/kg/jour.

VIII - C O N C L U S I O N

Voilà les conclusions essentielles de ce travail qui recoupent dans l'ensemble celles des autres publications.

...

Cependant, la fréquence des incidents a été particulièrement grande.

Il semble que l'on puisse trouver la cause de cette plus grande fréquence dans le recrutement des malades : Service de Médecine Interne recevant des malades de tout venant, comportant une très grande proportion de sujets en très mauvais état général, se nourrissant mal, grands buveurs, ayant des tuberculoses gravissimes méritant le qualificatif d'historiques, et surtout sujets mal insérés socialement, négligeant leur maladie.

Voici l'exposé des faits à propos desquels nous allons maintenant envisager un certain nombre de problèmes.

o

o o

METABOLISME DE LA RIFAMPICINE

La fréquence des incidents hépatiques au cours du traitement par la Rifampicine indique bien le tropisme de ce médicament pour le foie et il semble intéressant de rappeler les différents traits de son métabolisme.

Pour ce faire, nous avons consulté plusieurs travaux et en particulier ceux de

. GUILLERMAND,

. CHEVREL,

. FAUVERT et BERTHELOT,

. CURCI, NINNI et SCOLES.

Le métabolisme hépatique de la Rifampicine a fait l'objet de nombreuses études, tant chez l'animal que chez l'homme.

Après absorption orale, la Rifampicine s'accumule précocément et en très grande quantité dans le foie : 22 à 27 mcg/g de foie.

Parallèlement, l'élimination se fait essentiellement par voie biliaire : les taux dans la bile sont 10 à 20 fois supérieurs à ceux du sang et peuvent atteindre 500 mcg/ml. Mais il existe un plateau au-delà duquel les concentrations biliaires ne s'élèvent plus, en rapport direct avec la capacité d'excrétion de foie, située à partir de doses égales ou supérieures à 40 mg/kg. Les taux sanguins montent alors rapidement.

La Rifampicine s'élimine dans la bile sous deux formes, tout au moins dans les premières heures suivant la prise :
1 - 50 pour cent de la Rifampicine sont éliminés dans la bile sans changement, subissant un véritable cycle entéro-hépatique : réabsorbée par la muqueuse intestinale, la Rifampicine est captée par le foie et passe dans le sang.

L'existence de ce cycle entéro-hépatique est prouvée par la chute des taux biliaires après dérivation biliaire externe, et explique la persistance de taux sanguins longtemps élevés

...

malgré une dose unique (CURCI et LOSCALZO).

2 - 50 pour cent de la Rifampicine sont éliminés sous forme désacétylée, cette réaction enzymatique se situant au niveau du réticulum endoplasmique (FUTESZ et MAGGI).

Cette désacétyl-Rifampicine est également absorbée en partie au niveau de la muqueuse intestinale, mais elle est alors éliminée pratiquement en totalité par la bile, et l'on n'en retrouve que des traces dans le serum. Elle s'élimine dans les selles.

La désacétylation atteint 100 % vers la 6è ou la 7è heure suivant la prise orale.

A ce métabolisme s'ajoute une élimination urinaire qui est égale à 20 %. Elle colore les urines en rose orangée.

On a mis en évidence des phénomènes de compétition avec certaines substances qui peuvent interférer tant au niveau de l'absorption intestinale que de l'élimination biliaire.

1 - Au niveau de l'absorption intestinale, les opacifiants biliaires administrés par voie orale sont absorbés préférentiellement à la Rifampicine et abaissent les taux sanguins de celle-ci. Il en est de même lors des périodes digestives au cours desquelles les aliments interfèrent avec son absorption entraînant une diminution de son taux sanguin.

2 - Au niveau de l'élimination biliaire, les opacifiants administrés par voie intra-veineuse ont aussi la prépondérance et les taux sanguins de Rifampicine sont augmentés.

En revanche, la Rifampicine est éliminée préférentiellement à la B. S. P. introduite par voie veineuse et augmente la rétention de celle-ci. Il existe d'autre part des phénomènes de compétition au niveau des protéïnes vectrices dans le serum sanguin ; le P. A. S. déplace la Rifampicine de ses liaisons protéïques et permet la libération d'une quantité plus ou moins grande de Rifampicine libre, donc active.

...

Il est aussi probable que le processus de désacétylation suit la règle générale démontrée par BURNS, selon laquelle l'administration prolongée d'une drogue stimule les processus enzymatiques qui la concernent.

Les auteurs français (BROUET, CONSTANS, BASTIN) ont attiré les premiers l'attention sur la diminution des taux sanguins maximum après quelques semaines de prise régulière, et surtout sur la chute plus rapide de ces taux dans les heures suivant l'ingestion. La stimulation de la désacétylation en fournit une explication possible.

Lors de la surveillance de la B. S. P., on a observé nettement un phénomène de compétition avec la Rifampicine puisque dans un certain nombre de cas une B. S. P., normale au départ, diminue sous Rifampicine et revient à la normale après arrêt de ce médicament pendant 24 à 48 h.

Mais, dans d'autres cas, si la B. S. P. est bien normale au départ, si elle diminue bien alors que la Rifampicine a été prise, elle atteint une pente d'élimination beaucoup plus forte si l'on suspend ce médicament pendant 24 à 48 h., ce qui peut être interprêté comme une stimulation enzymatique.

o

o o

Ces notions sur le métabolisme de la Rifampicine ont permis des essais d'interprêtation sur le mécanisme des incidents observés :

- L'administration régulière de Rifampicine a un sujet sain mobilise ses fonctions hépatiques et exige un hyperfonctionnement de la glande.

- Une altération lésionnelle ou même fonctionnelle du foie aura un retentissement sur le métabolisme de la Rifampicine. CONSTANS

...

et SPRING ont étudié l'évolution des taux sanguins respectivement chez 4 et 5 insuffisants hépatiques par rapport aux sujets normaux. Les résultats furent concordants : les taux sont régulièrement plus élevés et surtout plus durables chez les insuffisants hépatiques, traduisant le défaut de métabolisation et donc l'élimination moins rapide chez ces derniers.

- En sens inverse, l'administration de Rifampicine à des malades dont les fonctions hépatiques sont déjà perturbées peut continuer à faire basculer leur équilibre précaire. Cette situation se retrouve avec un maximum d'acuité chez les tuberculeux éthyliques recevant par ailleurs des drogues hépato-toxiques. Ce cas n'est pas rare et concerne la grande majorité des ictères observés sous Rifampicine.

L'étude au microscope électronique de l'ultra-structure de l'hépatocyte a permis d'en mieux connaître l'équipement différencié et son fonctionnement. On distingue deux catégories principales de formations intra-cellulaires :

a) les mitochondries, à double membrane et au riche contenu enzymatique, responsables en particulier de l'oxydation, du métabolisme intermédiaire et de la libération d'énergie par la chaîne respiratoire.

b) le réticulum endoplasmique, formé de filaments granuleux ou lisses émanant de la membrane du noyau, dont l'activité contrôle également, des réactions enzymatiques importantes, englobant les processus de détoxication de la glycuro-conjugaison de la bilirubine ou d'autres substances.

Les atteintes pathologiques provoquées par les facteurs énumérés plus haut se définissent par rapport à ces structures et à leurs fonctions :

1 - l'alcool provoque une stéatose,

...

2 - la tuberculose peut être elle-même responsable d'une stéatose chez des malades non éthyliques. De plus, le foie est parfois atteint d'une tuberculose folliculaire.

3 - les tuberculostatiques constituent une autre cause d'agression hépatique du fait de leur toxicité propre et de leur administration prolongée. Ils représentent un cas particulier du problème de l'hépatotoxicité des médicaments et couvrent toutes les catégories distinguées ; on trouve parmi eux :

. des cholestatiques,

. des cytolytiques,

. ou mixtes provoquant cholestase et cytolyse.

Si l'on considère les effets sur l'hépatocyte, c'est la cytolyse qui prédomine, réalisant le syndrome bien connu dans sa traduction sérique.

La lyse cellulaire est précèdée d'une phase métabolique intense qui dans le cas de l' I. N. H. comporte une acétylation de la molécule.

4 - Les médications associées ajoutent parfois leur action nocive propre. Une mention spéciale revient au nicotinamide couramment associé à l' I. N. H. pour prévenir les accidents nerveux qui a un rôle stéatogène à hautes doses, démontré expérimentalement depuis longtemps.

C'est dans ce contexte chargé que se situe l'interférence de la Rifampicine.

La Rifampicine met elle-même en jeu l'activité du réticulum endoplasmique lors de la désacétylation qu'elle subit, et vraisemblablement celle de l'appareil de GOLGI pour son excrétion biliaire. Dans des conditions normales, cette stimulation des fonctions hépatiques n'est pas forcément nocive ; elle peut même avoir des effets favorables.

En revanche chez des malades au parenchyme hépatique altéré, et spécialement chez les éthyliques, la désacétylation et l'excrétion biliaire de la Rifampicine se trouveront réduites. En ce qui concerne l'excrétion biliaire, la consèquence sera le

...

maintien de taux sanguins élevés, qui n'est pas en soi un grave inconvénient et présente même des avantages sur le plan thérapeutique. Mais chez de tels malades la gravité vient du fait de cette sollicitation des possibilités métaboliques restantes de l'hépatocyte entre en concurrence avec d'autres processus déjà compromis et plus nécessaires, c'est le cas :

- des processus de détoxication des médicaments associés cytotoxiques comme l' I. N. H.,
- mais aussi du métabolisme de la bilirubine tant au niveau du transport que de la conjugaison et et de l'excrétion biliaire.

Les consèquences défavorables pultiples qui en résultent :

- augmentation du pouvoir cytolytique ou cholestatique des médicaments associés,
- rétention de bilirubine non conjuguée,

peuvent se traduire par des accidents allant jusqu'à l'ictère.

Toutes ces notions ont un intérêt dans la posologie de la Rifampicine qui doit tenir compte de l'état hépatique pour éviter un surdosage.

o

o o

...

PROBLEME DE L'HEPATOTOXICITE PROPRE DE LA RIFAMPICINE

SUR LE PLAN EXPERIMENTAL

Il n'a pas été possible de mettre en évidence des lésions hépatiques provoquées par la Rifampicine utilisée seule tant chez la souris que chez le cobaye.

EN CLINIQUE HUMAINE

On retrouve les mêmes données ; en effet, l'emploi de la Rifampicine en monothérapie ne s'accompagne qu'exceptionnellement d'un ictère.

BROUET fit une étude sur 25 malades traités pour une tuberculose pulmonaire par une monothérapie comportant 900 mg par jour de Rifampicine en 2 prises par jour pendant 90 jours.

. dans 4 cas, l'arrêt a été motivé par un échec thérapeutique.

. dans tous les autres cas, en dehors de quelques troubles digestifs mineurs, la tolérance a été très bonne et n'a jamais entravé la poursuite du traitement jusqu'à son terme.

En particulier, il n'a jamais observé d'ictère.

GUILLERMAND, d'autre part, a fait une récapitulation des principales séries publiées en mnothérapie, au total 212 malades.

La règle est l'absence de perturbations sérologiques, en particulier pas d'augmentation significative des transaminases.

Le fait est particulièrement démonstratif chez les 5 malades de BASTIN qui ont été traités pendant 5 à 6 mois par des doses très importantes de Rifampicine (900 à 1 800 mg/jour) pour des septicémies à pyogènes.

Certains auteurs ont même signalé une normalisation des perturbations initiales au cours du traitement.

En ce qui concerne les ictères, un seul cas (TACQUET)

...

est révèlé sur 212 malades traités au total. Encore ne s'agissait-il pas d'une monothérapie au sens strict puisque ce malade, diabétique, recevait en même temps du carbutamide, sulfamide dont l'action hépatotoxique est connue. L'ictère ne s'accompagnait d'ailleurs pas d'une élèvation de la transaminsémie.

Cependant l'ancienneté de la prescription de carbutamide amène à incriminer la Rifampicine et le maintien de carbutamide n'a nullement empêché la guérison spontanée de l'ictère après l'arrêt de la Rifampicine.

Pour MARCHE, chez l'animal comme chez l'homme, la Rifampicine utilisée en monothérapie semble dépourvue de toute hépatotoxicité. Elle ne s'accompagne d'aucun effet secondaire clinique et surtout le foie est histologiquement normal.

Dans les pays où la Rifampicine est utilisée en dehors de la tuberculose sans être, en général, associée à d'autres antibiotiques, la fréquence des ictères est totalement négligeable.

Il a été observé 2 ictères bénins sur 4 000 patients traités (FOWST).

Cette absence d'hépatotoxicité de la Rifampicine utilisée en monothérapie est donc reconnue. Nous verrons qu'il n'en est pas de même lorsqu'elle est associée à d'autres médicaments antituberculeux.

o

o o

...

ROLE DES MEDICATIONS ASSOCIEES

HEPATOTOXICITE DE CES DROGUES UTILISEES EN MONOTHERAPIE

L' ISONIAZIDE.

Sur le plan expérimental

Les études pharmacologiques consacrées initialement à l' I.N. H. ont montré des lésions de nécrose et de stéatose hépatique, survenant avec des doses relativement modestes, chez le chien, qui acétyle mal ce médicament (MARCHE).

Par contre, chez le rat, on observe parfois une stéatose hépatique mais aucune lyse hépatocellulaire.

En clinique humaine

Aux doses habituellement utilisées en thérapeutique humaine, l'Isoniazide en monothérapie s'est révèlée apparemment peu toxique pour le foie.

D'autre part les observations d'ictère, où le rôle toxique de l' I. N. H. a pu être envisagé, sont demeurées exceptionnelles.

a - MARCHE, à l'occasion d'un bilan concernant 180 tuberculeux traités pendant une ou deux années entre 1953 et 1962, par une chimiothérapie associant I. N. H. (10 à 15 mg/kg par jour) et Streptomycine (1g/jour) n'observe aucun cas d'ictère.

b - A l'hôpital de NEW-YORK, SHARER et SMITH fixent une étude entre janvier 1966 et janvier 1969 pour essayer d'évaluer la possibilité d'atteintes hépatiques dues à l' I. N. H.

. 167 patients furent ainsi traités par une monothérapie comportant de l' I. N. H. à la dose de 300 mg/jour.

. il s'agissait, soit de traitements de tuberculoses pulmonaires évolutives chez des malades hospitalisés,

. soit d'une chimioprophylaxie du personnel hospitalier.

On observe chez 17 patients, soit 10 %, pendant les

...

deux premiers mois du traitement une élèvation des transaminases S. G. O. T. et S. G. P. T. sans autre symptôme clinique.

Parmi ces 17 patients :

. 8 étaient des tuberculeux hospitalisés.

- L' I. N. H. fut arrêtée, on observa un retour rapide des transaminases à la normale.
- La Ponction-biopsie hépatique faite pendant l'élèvation des transaminases montra chez 5 d'entre eux une atteinte hépato-cellulaire. Chez les 3 autres, le foie était normal.

. 9 étaient des sujets sains recevant une chimioprophylaxie.

- chez 7 d'entre eux, l' I. N. H. ne fut pas arrêté et les transaminases revinrent à la normale rapidement.
- chez 1 patient, la ponction-biopsie hépatique montra une atteinte hépatocellulaire.

c - Au cours du travail précédemment cité, comportant 100 malades observés dans un service de médecine interne, on a noté un fait intéressant.

Il s'agissait d'une femme de 60 ans, non éthylique, sans antécèdent hépatique, qui fut traitée pour une tuberculose urinaire par l'association Rifampicine (600 mg par jour) + I. N. H. (600 mg/jour). Elle fit au 41è jour de traitement un ictère généralisé sans hépatomégalie, s'accompagnant :

. d'une élèvation des transaminases

S. G. O. T. : 1 030 u.

S. G. P. T. : 600 u.

. d'une élèvation de la bilirubine à 35 mg/litre.

. et d'une élèvation des phosphatases alcalines à 50uI.

Le traitement antituberculeux fut arrêté en totalité et le retour à la normale fut obtenu en 23 jours.

On repris alors l' I. N. H. (600 mg/jour), associé à l'Ethambutol, sans Rifampicine, un nouvel incident fut observé au 10è jour de cette reprise du traitement :

...

. éruption urticarienne,

. fièvre à 36°,

. nouvelle élèvation des transaminases

S. G. O. T. : 148 u.,

S. G. P. T. : 74 u.

. bilirubine et phosphatases alcalines restant normales.

L' I. N. H. fut arrêté. Le retour à la normale s'obtint en 10 jours. Il paraît raisonnable d'incriminer ici le rôle de la thérapeutique d'autant plus que la recherche d'antigène Australia s'est avèrée négative.

d - Pour BERTHELOT, la fréquence des ictères dus à l' I. N. H. est difficile à apprécier, cependant ils sont très rares lorsque l' I. N. H. est utilisé en monothérapie.

La date d'apparition de l'ictère varie de quelques jours à un mois après le début du traitement ; son apparition n'est pas toujours plus rapide lorsqu'il s'agit d'une deuxième cure.

L'ictère paraît le plus souvent de type mixte, avec hépatomégalie ; la biopsie, à côté de lésions plus banales, peut montrer une vacuolisation cellulaire ou même nucléaire.

. L'évolution est habituellement bénigne.

. Un cas mortel a cependant été publié : un ictère supposé d'origine virale était survenu au cours d'une première cure d' I. N. H. ; 1 mois après cet ictère, la drogue a été reprise ; 30 jours plus tard, s'est installé un deuxième ictère, rapidement mortel. L'autopsie a révèlé un foie atrophique avec nécrose massive.

. plusieurs fois, une évolution cirrhogène a été envisagée, mais la relation de cause à effet n'est jamais convaincante.

Pour BERTHELOT, le mécanisme des ictères de l' I. N. H. relève d'une idiosyncrasie, en effet certains arguments plaident pour cette hypothèse.

- la possibilité de signes d'intolérance associés,
- la fréquence des polysensibilités,

...

- la récidive lors de la réadministration de la drogue,
- la possibilité de désensibilisation efficace,
- le caractère parfois familial de la sensibilité à l' I. N. H..

EN RESUME, on retiendra l'hépatotoxicité de l' I. N. H., tout en se souvenant que les faits sont très rares quand on l'emploie en monothérapie.

L' ETHAMBUTOL

Sur le plan expérimental, il est utilisé depuis 1962 et les seuls accidents observés sont oculaires.

Il n'a jamais été prouvé de toxicité digestive ou hépatique.

En Clinique humaine, il n'est guère utilisé en monothérapie et il est bien toléré aux doses habituelles.

LES THIOCAMIDES

Le Prothionamide (ou Trévintix)
L' Ethionamide (ou Trécator)

Il est bien connu que ces deux médicaments sont deux drogues mal tolérées sur le plan digestif, surtout chez les alcooliques.

. Les ictères dus au Trécator paraîssent rares, il

...

y en a actuellement une quinzaine de cas publiés. Ils surviennent à une date variable allant de 1 à 7 ou 8 mois après le début du traitement. La plupart sont de type cytolytique ou mixte. Ils sont souvent précèdés de troubles digestifs à type de nausées, d'anorexie ; le foie n'est habituellement pas palpable, le taux des transaminases a pu dépasser 1 000 u.

L'ictère dure en moyenne 2 à 3 semaines.

L'évolution est en général bénigne.

Des augmentations isolées des transaminases sont possibles.

Les ictères de l'Ethionamide semblent d'après BERTHELOT être dus à une hypersensibilité, car une éruption peut précèder l'ictère et une éosinophilie lui est parfois associée.

. le Prothronamide est mieux toléré que l'Ethionamide et s'il s'accompagne souvent de signes d'intolérance digestive et d'élèvation de la transaminasémie, il n'a jamais été publié, semble-t-il, d'ictère dû au Trévintix.

LA STREPTOMYCINE

Une hépatotoxicité de la Streptomycine semble très improbable. Les études systématiques de l'élimination de la B. S. P. n'ont pas montré d'anomalies à la fin du traitement de 250 patients (BERTHELOT).

Chez le rat, la souris et le cobaye, la Streptomycine ne détermine pas de lésion hépatique ; chez le singe, des modifications discrètes de l'élimination de la B. S. P. et une stéatose modérée ont été observées (BERTHELOT). Au point de vue clinique humaine, on retiendra que la Streptomycine est dépourvue d'hépatotoxicité.

...

ROLE DES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES COMPORTANT DE LA RIFAMPICINE.

L'ASSOCIATION I. N. H. RIFAMPICINE

Toutes les publications sont unanimes pour dire qu'à l'heure actuelle cette association constitue l'association la plus efficace en thérapeutique antituberculeuse tant au point de vue bactériologique que clinique, qu'il s'agisse de tuberculoses récentes ou de tuberculoses anciennes.

Activité

Au point de vue expérimental

Cette association I. N. H. + Rifampicine stérilise 100 % des souris tuberculisées en 6 mois, alors que l'association I. N. H. + Streptomycine en stérilise seulement 10 % dans la même durée (MARCHE et BALEA).

En clinique humaine

Dans les tuberculoses récentes, en 3 mois, on obtient des résultats très bons tant cliniques que radiologiques et bactériologiques dans 90 % des cas.

Et dans les tuberculoses anciennes, en 6 mois on obtient 100 % des bacilloscopies négatives.

Ces résultats de CHOUBRAC sont admis unanimement par tous les auteurs.

Devant une telle activité antituberculeuse on conçoit que l'association I. N. H. + Rifampicine soit très largement prescrite et même que ce soit aujourd'hui la plus employée.

Tolérance

Au point de vue expérimental

MARCHE rapporte qu'en microscopie optique, chez le rat,

...

des lésions majeures de dégénérescence cellulaire à type de clarification des cellules avec vacuolisation, des lésions nucléaires importantes et parfois présence de grains biliaires dans les cellules, n'ont été vues que chez les animaux recevant l'association I. N. H. + Rifampicine alors que le foie était normal chez les animaux traités par la seule Rifampicine et qu'une stéatose sans aucune lésion hépatocellulaire pouvait être vue lorsqu'il s'agissait exclusivement d' I. N. H.

En clinique humaine

Beaucoup d'auteurs disent qu'il n'y a pas de risque à employer largement cette association médicamenteuse. Cependant, lorsqu'on reprend nos observations

. Dans les 100 observations qui nous servent de référence :

l'association I. N. H. + Rifampicine a été employée 73 fois.

Parmi ces 73 malades :

- 37 ont fait un incident, soit 50,68 %
- 36 n'en ont pas fait, soit 49,32 %.

Lorsque la dose d' I. N. H. est égale ou supérieure à 10,5 mg/kg/jour, on a observé 58,3 % d'incidents.

Lorsque la dose d' I. N. H. est inférieure à 10,5 mg/kg/jour on a observé 41,4 % d'incidents.

Il semble donc qu'une dose d' I. N. H. égale ou supérieure à 10,5 mg/kg/jour, associée à la Rifampicine soit accompagnée d'un plus grand nombre d'incidents.

. Dans nos 23 observations d'ictères mortels

cette association I. N. H. + Rifampicine a été employée dans tous les cas.

- dans 7 cas, la dose d' I. N. H. est égale ou supérieure à 10,5 mg/kg/jour,

...

- dans 6 cas, la dose d' I. N. H. est inférieure à 10,5 mg/kg/jour,

- dans 10 cas, on ne connaît pas la dose d' I. N. H. prescrite.

. MARCHE sur 28 malades, non éthyliques, au foie présumé sain, traités uniformément par cette association observe 4 hépatites ictérigènes, soit dans 14 % des cas.

- dans 1 cas, il s'agit d'une hépatite virale surajoutée: la survenue tardive de l'ictère chez un sujet jeune qui avait bien toléré le traitement pendant 9 mois, une notion de contage, l'importance des lésions inflammatoires du parenchyme hépatique, les taux très élevés des transaminases et la mise en évidence de l'antigène Australia sont autant d'arguments pour ne pas retenir la responsabilité du traitement.

- mais dans 3 cas, les auteurs mettent en cause la responsabilité de cette association médicamenteuse.

Dans les 3 cas, l'ictère est apparu très précocément au cours des deux premières semaines (8è, 10è, 15è jour), à chaque fois précèdé d'une altération de l'état général avec anorexie, nausées, asthénie, sans fièvre ni éruption prurigineuse, ni arthralgie.

. Dans le 1er cas
- l'élèvation des transaminases est peu élevée : S. G. P. T. : 70 u. I.
- l'évolution sera très rapidement régressive en quelques jours, malgré la poursuite du traitement.

. Dans le 2è cas
- l'ictère est plus foncé et les transaminases plus élevées (S. G. P. T. : 185 u.I.),
- la ponction-biopsie hépatique montre des lésions de cytolyse hépatique avec surcharge pigmentaire biliaire et stéatosique modèrée sans signe inflammatoire.

...

- la Rifampicine est arrêtée et tout revient à la normale en 15 jours.
- la rechute lors de la reprise de la Rifampicine est un argument essentiel pour qu'on incrimine le médicament. La regression rapide dès le nouvel arrêt et l'excellente tolérance du traitement ensuite, celui-ci ne comportant plus de Rifampicine, en est un autre.

. Dans le 3è cas, le rôle du médicament apparaît également comme indiscutable : l'altération de l'état général, l'amaigrissement, l'élèvation importante des transaminases (S. G. P. T. : 120, puis 140 u. I.), l'amélioration immédiate dès l'arrêt de la Rifampicine.
- la ponction-biopsie de foie fait à l'acmée de l'ictère a montré une cytolyse avec stéatose et cholestase.

Dans ces deux derniers cas, un test de transformation lymphoblastique a été négatif avec l' I. N. H. comme avec la Rifampicine.

Les auteurs retiennent l'hépatotoxicité de cette association comportant I. N. H. et Rifampicine et suggèrent que l' I. N. H. se comporte en compétiteur privilégié, favorisant l'apparition des effets secondaires propres à la Rifampicine.

La revue de la littérature et nos observations personnelles permettent de penser que si les accidents de l'association I. N. H. + Rifampicine sont habituellement bénins, s'ils regressent le plus souvent après l'arrêt du traitement et même dans quelques cas en poursuivant celui-ci, ils ont cependant une réalité dont on a à tenir compte.

Le rôle de la Rifampicine est affirmé par la reprise des symptômes, dans certains cas quand on redonne la Rifampicine qui avait été arrêtée.

De plus, on doit tirer de cette étude une certaine notion de prudence étant donné la survenue, certes exceptionnelle, de forme mortelle possible.

...

L' ASSOCIATION RIFAMPICINE + ETHAMBUTOL.

Cette association a d'après la littérature la réputation de ne pas être hépatotoxique :

- En 1969 : OUDET et BURGHARD traitant 19 malades tuberculeux par cette association, aux doses habituelles, notent une excellente tolérance tant au point de vue clinique que biologique.

- De même NITTI (de NAPLES) fait les mêmes conclusions à propos de cette association.

Cependant, toujours dans ce même travail, concernant les 100 observations de la thèse de Melle GROSEILLE, cette association a été utilisée : 27 fois.

. dans 19 cas, il n'y a eu aucun incident,

. mais dans 8 cas, il y a eu un incident, soit un peu plus dans 1/3 des cas.

Ces 8 incidents, ont été, dans la majorité des cas, transitoires et passagers.

. Dans 7 cas, il s'est agi d'une élèvation des transaminases :
  - qui est restée isolée dans 4 cas :
    . 3 des malades étaient des sujets non éthyliques présentant quelques petites perturbations du bilan hépatique avant traitement sans hépatopathie démontrable.
    . 1 malade présentait une cirrhose éthylique.
  - qui s'est accompagnée :
    . dans 1 cas, d'une élèvation des phosphatases alcalines et du cholestérol chez un sujet non éthyl au foie cliniquement et biologiquement normal avant traitement.
    . dans un autre cas, d'une élèvation de la bilirubine, sans ictère clinique, chez un sujet au foie sain avant traitement et qui n'était pas éthylique.
    . dans un troisième cas, d'un subictère et d'une éruption prurigineuse avec élèvation des transaminases assez importante atteignant 240 u. F. pour les S. G. O. T. et 830 u.F.

...

pour les S. G. P. T. Il s'agissait dans ce cas d'un éthylique chronique non expertisé du point de vue hépatique avant la mise en route du traitement.

. Enfin dans 1 cas, on a observé un syndrôme de cholestase avec élèvation de la bilirubine, des phosphatases alcalines et du cholestérol, sans élèvation des transaminases chez un sujet sans antécèdent hépatique, en particulier non éthylique, au foie cliniquement et biologiquement normal avant traitement.

Tels sont les faits observés dans cette étude de 100 malades.

Ils se heurtent aux conceptions habituellement admises.

La Rifampicine administrée sans une autre drogue susceptible d'avoir une action hépatotoxique, devrait pouvoir être administrée sans incident comme il est habituel dans les monothérapie.

Cependant leur association aurait-elle quelquefois une hépatotoxicité ? Nos observations tendraient à le faire penser, mais l'absence de confirmation par l'étude de la littérature et le petit nombre de ces cas empêchent toute conclusion.

L' ASSOCIATION RIFAMPICINE + I. N. H. + THIOAMIDE (Trévintix ou Trécator).

Bien qu'elle ne soit pas recommandée en raison du caractère hépatotoxique de ses trois constituants, elle a parfois été employée.

- Quatre fois dans le groupe des 100 observations

. Deux fois aucun incident n'a été noté.

- le 1er était un sujet au foie sain, non éthyl, non dénutri chez lequel il n'y avait pas eu de surdosage.
- le 2è était un cirrhotique, éthylique, dénutri qui recevait

...

11 mg/kg/jour d' I. N. H. et 11 mg/kg/jour de Rifampicine.

. Dans les 2 autres cas il y eut un accident.

- le 1er chez un sujet non éthylique, non expertrisé sur le plan hépatique avant traitement ; il reçut une dose d' I. N. H. supérieure à 10,5 mg/kg/jour sans surdosage de Rifampicine. Il fit au 5è jour du traitement un ictère fortement cytolytique régressif. La recherche d'antigène Australia fut positive à plusieurs reprises. Il s'agissait d'une hépatite virale surajoutée.

- Le 2è chez un sujet dénutri, non éthylique, mais aux fonctions hépatiques perturbées avant traitement et porteur d'une hépatomégalie.

Il reçut 12 mg/kg/jour de Rifampicine,
12 mg/kg/jour d' I. N. H.,
15 mg/kg/jour de Trévintix.

Il fut au 19è jour du traitement un subictère avec élèvation des transaminases : S. G. O. T. : 185 u.,
S. G. P. T. : 150 u.

La ponction-biopsie hépatique montra :

. des infiltrats inflammatoires lymphocytaires,
. une fibrose discrète,
. une clarification de quelques hépatocytes,
. une nécrose de quelques hépatocytes.

Le traitement fut arrêté en totalité, le subictère disparut rapidement, les transaminases mirent plus longtemps à revenir à la normale.

A la reprise de la Rifampicine seule, à même dose, il y eut de nouveaux signes discrets de rétention et de cytolyse mais le traitement fut poursuivi et finalement bien tolèré.

- Dans nos 23 observations d'ictères mortels.

. Deux fois une Thioamide a été employée avec l' I. N. H. et la Rifampicine : une fois le Trécator et une fois le Trévintix.

Les deux malades étaients des éthyliques chroniques en très mauvais état général, dénutris :

...

. le premier est un cirrhotique et polynévritique recevant 13 mg/kg/jour de Rifampicine qui fait au 5è mois de traitement un ictère modérément cytolytique (S. G. O. T. : 95 U., S. G. P. T. : 90 u.) ; mortel en 20 jours dans un tableau de coma hépatique malgré l'arrêt de la Rifampicine.

. le 2è était un grand éthylique chronique non exploré avant traitement qui reçoit des doses habituelles de Rifampicine, d' I. N. H. et de Trécator et qui fait au 9è jour un ictère peu cytolytique (S. G. O. T. : 44 u., S. G. P. T. : 50 u.) très rapidement mortel.

Aujourd'hui, avec les moyens thérapeutiques actuels, il semble contre-indiqué de recourir à des associations médicamenteuses comportant Rifampicine et Thioamide.

C O N C L U S I O N

Le traitement d'une tuberculose pulmonaire, on le sait, exclut toute monothérapie quelle qu'elle soit.

En effet, il se crée avec un seul médicament des résistances qui conduisent à un échec thérapeutique.

Toute tuberculose doit donc être traitée par au moins deux médicaments et même, pour ne pas risquer de faire sans le savoir une monothérapie en cas de résistance à l'un des médicaments, il faut, au début, avant les résultats de l'antibiogramme et à la phase la plus active du traitement, utiliser trois médicaments.

Dans l'état actuel des choses, cette triade devrait être, en raison de son activité : Rifampicine + Isoniazide + Ethambutol ; c'est ce qui est réalisé en pratique.

Cependant, la toxicité possible de cette association conduit à pratiquer une surveillance stricte tout au moins dans

...

les premières semaines.

La survenue d'accidents thérapeutiques tardifs est possible mais très rare et, dans nombre de cas, il est démontré que les accidents tardifs sont liés à un virus surajouté.

Ainsi peut-on expliquer les différences quant à la fréquence des accidents entre les statistiques des services hospitaliers et celles des sanatoriums. Dans les premiers, où le malade est initialement placé, la survenue dans les premiers jours d'incidents thérapeutiques n'est pas exceptionnelle alors qu'elle l'est véritablement dans les établissements de cure où il est placé après quelques temps. Mais c'est là, que peut-être l'on risque d'observer plus fréquemment des ictères par virus surajoutés, bien que l'utilisation de matériel d'injection à usage unique se généralise, mais on le sait, la vie en communauté favorise également la survenue des ictères viraux.

°

° °

...

ROLE DU TERRAIN

Le rôle du terrain, dans la survenue des incidents et accidents observés au cours des traitements antituberculeux comprenant de la Rifampicine est un problème qui a été soulevé par tous les auteurs.

Nous verrons successivement ce qu'il faut en dire,

. à propos des ictères mortels,

. à propos des incidents courants, et nous nous réfèrerons pour cela aux 100 observations de la thèse de Melle GROSEILLE qui est notre référence habituelle pour ce qui est des incidents.

. ce qu'en disent les différents auteurs dans la littérature.

Enfin, nous essaierons d'en tirer des conclusions.

ROLE DU TERRAIN DANS LES ICTERES MORTELS.

Pour cela nous nous reporterons aux 23 observations que nous avons précèdemment étudiées dans ce travail.

- Nous mettrons à part les 6 observations de CAROLI qui montraient des sujets jeunes en bon état général, en bon état de nutrition, ayant des tuberculoses pulmonaires de gravité moyenne, sans antécèdent hépatique et en particulier sans antécèdent éthylique qui ont succombé d'hépatites virales aiguës survenues lors d'une épidémie dans un service hospitalier. Il s'agissait d'ictères d'apparition tardive (supérieure à 3 mois et demi), très fortement cytolytiques, avec insuffisance hépatocellulaire très importante (taux de prothrombine inférieur à 10 %), hyperammoniémie ; dans 3 cas l'antigène Australia a été retrouvé dans le serum des malades ; dans 3 cas l'examen histologique du foie montrait une nécrose aiguë très étendue du parenchyme hépatique.

...

Les six ictères ont été rapidement mortels (en moins d'une semaine, sauf un qui est mort au quizième jour).

Le rôle du terrain ne semble pas être intervenu ici et nous avons déjà discuté le rôle éventuel favorisant et aggravant de la thérapeutique.

- A propos des 17 autres observations d'ictères mortels. Nous pouvons dire que tous avaient des tares viscérales profondes, qu'elles soient hépatiques et nous nous y intéresserons tout particulièrement, ou extra-hépatiques.

Les tares hépatobiliaires

. Seuls 4 sujets sont indemnes de tout antécèdent hépatique, de tout passé éthylique en particulier. Leur foie peut être présumé sain.

. Par ailleurs, on retrouve :

- une lithiase biliaire,
- un adénocancer du foie,
- une angiocholite urémigène récente,
- deux éthyliques chroniques dont 8 cirrhoses du foie affirmées par la clinique, la biologie et pour certaines par l'histologie.

Pour bien souligner comme ce terrain hépatique était important, nous allons le décrire tel que les auteurs l'ont précisé, avant que tout traitement soit entrepris.

obs. n° 2 . hépatomégalie à bord inférieur tranchant,
ascite,
varices oesophagiennes à la fibroscopie,
. syndrôme biologique de cirrhose :
Bilirubine totale : 17 mg/l,
Cholestérol total : 1,65 g/l,
Phosphatases alcalines : 66 u. I.,
Tests de floculation perturbés,
Transaminases normales,

...

Protides totaux : 63 g/l - A/G : 0,53,
Hypoalbuminémie : 22 g/l,
Hyperglobulinémie : α_1 : 8 %
α_2 : 14 %
β : 20 %
γ : 23 %.

. P. B. H. : cirrhose et stéatose hépatique.

obs. n° 4 . cirrhose hypertrophique du foie.

obs. n° 5 . cirrhose hépatique en décompensation ictéro-oedémato-ascitique à l'entrée.
. bilan biologique hépatique :
Bilirubine totale : 23 mg/l,
Cholestérol total : 1,70 g/l - E/T : 0,47.
Transaminases : S. G. O. T. : 25 u.
S. G. P. T. : 27 u.

obs. n° 6 . garçon de café, éthylique chronique, pas de bilan hépatique fait avant le début du traitement.

obs. n° 7 . cirrhose hépatique avec hépatomégalie à bord inférieur tranchant.
. bilan biologique hépatique :
Bilirubine totale : 11 mg/l,
Cholestérol total : 1,50 g/l - E/T : 0,53,
Taux de prothrombine : 80 %,
Protides totaux : 71 g/l,
Hypoalbuminémie : 2,87 g/l,
Hyperglobulinémie : α_1 : 5 %,
α_2 : 12 %,
β : 12 %,
γ : 28 %,
Tests de floculation perturbés.
Transaminases : S. G. O. T. : 82 u.,
S. G. P. T. : 23 u.

...

Rétention nette de la B. S. P. :
65 % à la 15è minute,
30 % à la 45è minute.

obs. n° 9 . cirrhose hépatique, pas de bilan hépatique avant traitement.

obs. n° 11 . cirrhose hépatique, pas de bilan hépatique avant traitement.
. le malade continuera son intoxication pendant toute l'hospitalisation.

obs. n° 12 . éthylique chronique grabataire.

obs. n° 13 . hépatomégalie,
. ascite et circulation veineuse collatérale,
. angiomes stellaires.
. érythrose palmaire.
. bilan biologique hépatique :
Bilirubine totale : 17 mg/l,
Cholestérol total : 0,95 g/l,
Taux de prothrombine : 54 %,
Phosphatases alcalines élevées : 17 u.,
Hypergammaglobulinémie : 22 g/l,
Tests de floculation perturbés.

obs. n° 15 . Cirrhose hypertrophique du foie confirmée par l'examen histologique.

Au total, il s'agissait donc de sujets ayant des tares hépatiques très importantes.

Dans le domaine extrahépatique

L'âge

...

Dans l'ensemble il s'agit de sujets âgés : 19 malades ont plus de 60 ans dont deux sont des vieillards de 80 à 88 ans, grabataires.

L'état de nutrition

7 sont dénutris,

3 sont amaigris mais non dénutris,

On ne connaît pas l'état de nutrition des autres malades.

L'état général

Dans l'ensemble il s'agit de sujets en mauvais état général.

Dans 4 cas, l'altération de l'état général est ancienne du fait du grand âge et du retentissement de la tuberculose pulmonaire négligée.

Dans 1 cas, il s'agit d'une malade ayant une tuberculose pulmonaire ancienne s'accompagnant d'insuffisance respiratoire.

Le type de la tuberculose

Dans 3 cas, on ne connaît pas le type de la tuberculose.

Dans 2 cas, il s'agit de tuberculose de gravité moyenne :

- tuberculose segmentaire apicale du lobe inférieur gauche,
- tuberculose ganglionnaire peu étendue.

Dans tous les autres cas, soit dans 12 sur 17 cas, il s'agit de tuberculoses pulmonaires très graves, étendues, le plus souvent bilatérales, fébriles et bacillifères, parfois très anciennes et négligées pendant longtemps dans quelques cas.

...

Les autres tares viscérales rencontrées

. Troubles neurologiques dans 3 cas :
  - polynévrite et manie délirante,
  - syndrôme pseudo-bulbaire avec signes extra-pyramidaux, troubles sphinctériens et escarres.
  - maladie de Parkinson.
. Diabète dans 2 cas.
. Insuffisance rénale dans un cas.
. Bronchite chronique et coronarite dans un cas.

Ainsi dans ces cas d'ictères mortels, le terrain semble avoir un rôle assez fondamental, puisque presque tous les malades étaient porteurs de tares extra-hépatiques et surtout hépatiques très graves.

Ces accidents mortels ont donc été plus fréquemment observés chez des sujets très tarés et si dans 4 cas, ils sont survenus chez des sujets au foie sain sans tare hépatique préalable, il s'agissait tout de même de sujets en mauvais état général, amaigris et ayant des tuberculoses très graves, anciennes dans 3 cas. Cependant bon nombre de malades, dans un état semblable, guérisent parfaitement tant en ce qui concerne leur état général, que leur tuberculose sans incident. Il est donc difficile de prévoir la survenue de tels accidents gravissimes.

Certains malades sont même morts de l'évolution de leurs tares viscérales antérieures alors que l'accident hépatique avait regressé et que le traitement antituberculeux était arrêté (l'un est mort d'un accident vasculaire cérébral 8 mois après la fin du traitement antituberculeux, un autre d'insuffisance rénale, un troisième de cachexie et d'infections multiples, enfin un malade est mort 6 mois après l'arrêt du traitement d'une décompensation brutale de sa cirrhose).

...

ROLE DU TERRAIN DANS LES INCIDENTS OBSERVES PLUS COURAMMENT AU COURS DES TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX COMPORTANT DE LA RIFAMPICINE.

Pour l'étudier, nous nous baserons toujours sur l'étude des 100 observations de la thèse qui est notre référence habituelle pour ce qui est de ces incidents.

- La fréquence des incidents observés a été un plus grande chez les sujets à foie taré que chez les sujets à foie sain.

Les incidents sont survenus :

. dans 18 cas sur foie sain

l'intégrité du parenchyme hépatique a été confirmée par la ponction-biopsie hépatique dans 4 cas.

. dans 23 cas sur foie taré

Parmi ces foies tarés, on observe :

. 3 tuberculoses folliculaires du foie découvertes lors de l'examen histologique,

. 4 cirrhoses évidentes, cliniquement et biologiquement dont une confirmée par la P. B. H.

. pour les autres, il s'agit dans 9 cas (sur 16) d'éthyliques chroniques. La P. B. H. n'a pas été pratiquée dans tous les cas mais, quand elle a été faite, elle a montré une stéatose avec quelquefois une hémosidérose et de plus, dans un certain nombre de cas une sclérose sans cependant qu'on observe la sclérose annulaire caractéristique de la cirrhose.

Cette plus grande fréquence des incidents chez les sujets à foie taré est la principale caractéristique qui ressort de cette étude ; en effet, par ailleurs ces incidents ne semblent pas avoir été autant influencés par l'état général, l'état de nutrition, la gravité de la tuberculose, tout du moins pour ce qui est de cette statistique.

...

- La modalité des incidents

a été identique chez les sujets à foie sain et chez les sujets à foie taré.

Il s'est agi essentiellement d'élèvation transitoire des transaminases. Le chiffre de la transaminasémie étant en moyenne aussi élevée chez les foies sains et les foies tarés.

- L'évolution de ces incidents

a été regressive, cette regression étant aussi rapide chez les sujets à foie taré et chez les sujets à foie sain, en particulier pour ce qui est du retour à la normale des chiffres des transaminases.

A propos de cette statistique de 100 observations, il semble bien que les conditions aient une influence sur la fréquence des incidents observés.

En particulier, il apparaît qu'un état hépatique antérieur défavorable soit une condition favorisante à la survenue de tels incidents chez un malade soumis à un traitement antituberculeux comprenant de la Rifampicine.

Cependant, il faut bien souligner le fait qu'un foie sain ne met pas à l'abri de la survenue de tels incidents.

DANS LA LITTERATURE.

Le rôle des tares viscérales préexistantes est souligné par tous les auteurs, bien que de nombreux malades tarés aient supporté la Rifampicine sans incident.

Parmi ces tares, l'éthylisme et à fortiori la cirrhose ou la stéatose hépatique sont au premier plan.

...

La plupart des cas d'ictères rapportés au cours des traitements par la Rifampicine comportaient :

- soit un éthylisme avéré,
- soit une cirrhose ou une stéatose,
- soit des perturbations pré-existantes des fonctions hépatiques,
- soit un état général précaire avec dénutrition.

A ces facteurs favorisants, on peut ajouter le grand âge, les lésions pré-existantes de tuberculose hépatique.

Pour mettre en évidence le rôle favorisant du terrain éthylique, DECROIX fit une étude intéressante : 200 malades tuberculeux furent traités par l'association I. N. H. + Rifampicine. Parmi eux, 100 étaient des alcooliques, 100 ne l'étaient pas. Il observe 6 % d'ictères chez les alcooliques et seulement 1,5 % chez les non alcooliques.

Cette étude de DECROIX paraît fondamentale car elle compare deux groupes de 100 malades traités de façon identique par le même auteur et elle montre de façon évidente que le terrain a un rôle important mais tout ne se résume pas au terrain puisqu'il a également des accidents chez les sujets non alcooliques.

Par contre, TARANGER, étudiant les bilans hépatiques avant et après traitement d'une part et les ponctions-biopsies hépatiques avant et après traitement d'autre part chez 38 malades tuberculeux traités par la Rifampicine, trouve :

- pour ce qui est des ponctions-biopsies de foie :
  - avant traitement :
    . 25 fois un foie normal,
    . 6 fois une stéatose,
    . 2 fois une cirrhose,
    . 1 fois des lésions d'inflammation.

...

- après traitement
  . 31 fois un foie normal,
  . 1 fois une stéatose,
  . 2 fois une cirrhose.

Donc dans 6 cas il y a eu une amélioration des lésions anatomiques. Il s'agissait essentiellement de stéatoses qui ont disparu, sans doute du fait de bonnes conditions nutritionnelles réalisées en milieu hospitalier et peut-être également du fait de l'amélioration de la tuberculose pulmonaire sous traitement.

- Au point de vue du bilan hépatique

  . 4 fois il a été aggravé après traitement (augmentation des transaminases).
  . 18 fois, il est resté inchangé.
  . 12 fois il s'est amélioré sous traitement.

En résumé, il semble que TARANGER ait observé quelques incidents (4 fois), mais qu'un grand nombre de sujets aient été améliorés sous l'effet du traitement tant au point de vue clinique, que biologique et même histologique.

Cette notion de l'amélioration de l'état hépatique chez les alcooliques essentiellement chez ceux porteurs de stéatose est une notion que nous avions déjà soulignée pour l'avoir observée à plusieurs reprises.

EN CONCLUSION de ce problème si fondamental concernant le terrain, il n'apparaît pas douteux qu'un terrain fort débilité par le grand âge, des tares viscérales de toute nature, le retentissement du tuberculoses graves sur l'état général affaiblissant la résistance des sujets, un état hépatique déficient préalable,

...

est un élèment d'une part favorisant et peut-être plus encore aggravant en ce qui concerne les incidents et les accidents observés.

Mais ce rôle du terrain, tout en étant fondamental n'est pas exclusif, en effet toutes les études font mention d'accidents survenus chez des sujets à foie préalablement sain et à état général relativement conservé.

Toutes les études font également ressortir que des sujets à foie taré peuvent parfaitement supporter le traitement et que même des lésions hépatiques réversibles comme les stéatoses des alcooliques regressent parfaitement sous traitement.

o
o o

...

R O L E D E S V I R U S D E R E N C O N T R E .

Rappel de notions générales sur l'Antigène Australia.

En présence d'un ictère, pour lequel on incrimine l'action nocive d'un médicament ou d'une association médicamenteuse, il est très difficile d'éliminer avec certitude la possibilité d'un virus de rencontre, qu'il s'agisse du virus "A" de l'hépatite infectieuse spontanée ou du virus "B" habituellement transmis par les injections de produits provenant du sang, du sang lui-même, ou de produits médicamenteux injectables.

On sait d'ailleurs que maintenant, les modes de contamination qui paraîssent très différents ne sont pas si formellement opposés, et que par exemple, un virus de type "B" peut être transmis par voie orale ou même par d'autres modalités, et plutot que de parler d'ictères à virus "A" et à virus "B", certains auteurs opposent les hépatites à incubation longue et les hépatites à incubation courte, ce qui recoupe la classification antérieure mais en atténue la rigidité.

Ceci est d'autant plus difficile que les virus ictérigènes semblent de plus en plus répandus et que la vie en communauté et plus particulièrement en milieu hospitalier ou sanatorial a toujours favorisé la survenue d'ictères à virus.

Certains progrès cependant ont été accomplis. Ils portent sur la prévention hépatique à virus "B" surtout par le recours à du matériel d'injection à usage unique.

Les progrès viennent également de la découverte de l'Antigène Australia qui, lorsqu'il est présent, permet de caractériser avec certitude l'intervention d'un virus. Les auteurs sont actuellement d'accord pour reconnaître qu'il s'agit du virus de type "B".

Nous rappellerons brièvement les principaux faits concernant cet antigène en raison de l'intérêt fondamental qui se rattache à ce problème.

Il a été découvert par B. S. BLUMBERG de Philadelphie en I964 au cours de recherches sur les lipo-protefnes humaines. Mettant en contact des sérums d'hémophiles poly-transfusés et des sérums normaux de sujets appartenant à différentes races, il constate que le sérum d'un aborigène australien,

...

seul parmi 24 sérums testés, mis à diffuser en agarose en face d'un sérum selon la technique d'immuno-diffusion d'OUCHTERLONY, donnait naissance à un arc de précipitation. Cet arc prenait la coloration des protéïnes. L'antigène ainsi révélé par hasard fut appelé Antigène Australia.

Par la suite, les recherches systématiques ont permis de trauver cet antigène dans de nombreuses circonstances. C'est ainsi qu'il est fréquemment trouvé :

- chez les Mongoliens (30 %),
- chez les lépreux lépromateux,
- dans les leucémies aiguës (I8), les dialyses rénales et les transplantations rénales.

Ceci pour deus raisons :

Il s'agit de malades poly-transfusés d'une part, et d'autre part, ces sujets ont une atteinte des défenses immunologiques liées à leur maladie ou au traitement par immuno-dépresseurs.

De très nombreux travaux (LESKI en France) montrent en effet la très grande fréquence de l'Antigène Australia dans les unités de dialyse rénale et l'on note un contraste frappant entre les hépatites touchant le personnel médical et lesinfirmiers (qui ont des hépatites aiguës avec ictère, où l'antigène Australia n'apparaît que dans un moment très bref de l'évolution) et les hépatites des dialysés ou transplantés qui sont souvent latentes avec des testshépatiques peu perturbés, mais chez lesquels l'Antigène Australia est détectable pendant des mois, souvent des années.

- Cet agent est fréquemment trouvé dans les sérums de populations tropicales (I à 20 %) alors qu'il est rarement trouvé chez les Américains du Nord ou les Européens (0,4").

- Enfin, d'une façon générale, en pratiquant la recherche systématique de l'Antigène Australia chez les malades hospitalisés, on trouve une fréquence d'Antigène Australia deux à trois fois plus grande que dans la population bien portante.

...

- Mais la découverte la plus importante a été, en I968 par BLUMBERG puis PRINCE, la mise en évidence de la grande fréquence de l'Antigène Australia dans l'hépatite virale aiguë.

L'Antigène Australia apparaît au microscope électronique comme une particule de 200 A°, semblable à un virus ; elle est agglutinable en microscopie électronique par un anti-sérum spécifique de lapin.

L'hypothèse qu'il s'agit bien d'un virus de l'hépatite se trouve confirmée par le fait que ce même anti-sérum spécifique de lapin réagit en immunofluorescence avec un antigène dans le noyau des hépatocytes de patients atteints d'hépatite, et ceci, en haute corrélation avec la présence d'Antigène Australia dans le sérum de ces mêmes malades.
Enfin, la transfusion d'un sang porteur de l'Antigène Australia transmet une hépatite chez le receveur (PRINCE).

La relation de cet Antigène Australia avec l'hépatite virale est maintenant bien établie. Encore faut-il faire les recherches précocément si on veut avoir une chance de le détecter, car l'Antigène Australia est surtout présent dans le sérum pendant la période d'incubation et les 20 premiers jours de l'ictère.

GOCHE et KAREY trouvent 82 % de positivité, si le test est pratiqué dans les I2 premiers jours de la maladie ; dans leurs 77 cas, lors de recherches répétées, la plus longue positivité a été de 38 jours, avec une moyenne de I8 jours.

Par contre, on décèle rarement l'anticorps Australia dans les sérums des sujets, qu'il s'agisse de sujets porteurs de l'Antigène Australia ou de sujets chez qui celui-ci a déjà disparu.

...

Les études poursuivies dans les Centres de Transfusion Sanguine où le dépistage de l'Antigène Australia est devenu systématique ont montré qu'en France, 0,4 % des donneurs de sang étaient porteurs de l'Antigène Australia avec un pourcentage identique chez les donneurs n'en ayant pas.
Dans les antécédents de ces donneurs porteurs d'Antigène Australia, on note fréquemment un séjour en pays tropical. Les tests hépatiques ne sont perturbés que chez I/5 ème environ de ces donneurs qui sont des porteurs sains chez lesquels l'Antigène Australia va persister pendant des années, ce qui justifie leur exclusion définitive des donneurs de sang. L'Anticorps anti-Australia est retrouvé chez environ 0,3 % des donneurs ; le sang des sujets porteurs d'Anticorps anti-Australia a un grand intérêt pour préparer des réactifs précieux avec des gamma-globulines spécifiques.

Parallèlement, les méthodes de recherche dans le sérum se sont développées et sont devenues plus sensibles et de lecture plus rapide ; c'est ainsi qu'à la méthode d'immuno-diffusion en gel d'agarose d'OUCHTERLONY se sont ajoutées :

- l'électro-immuno-diffusion,
- la technique de déviation du complément,
- la technique d'immuno-électro-osmophorèse,
- la détection de l'antigène par méthode radio-immunologique de haute sensibilité mais très coûteuse,
- l'hémagglutination ou son inhibition,
- et les réactions au latex.

L'antigène a été également vu au microscope électronique dans le sérum et sur des biopsies de foie, de sujets atteints d'hépatite virale, en utilisant la technique des anticorps fluorescents (MILLMAN, COYNE).
Ces particules se trouvent au niveau des noyaux des hépatocytes.

...

Le fait le plus important est qu'actuellement cet antigène qui ne semble pas représenter le virus lui-même mais un élément associé à ce virus ou une simple partie de ce virus est retrouvée dans l'hépatite virale aiguë avec une fréquence variant entre 30 et 80 % des cas.

Tous les auteurs admettent sa présence dans l'hépatite virale aiguë dite sérique (de longue incubation) avec une très grande fréquence, d'autant plus grande que les prélèvements sont faits plus tôt dans l'évolution de la maladie.

- SOULIER = 60 %
- GOCKE = 75 %
- BLUMBERG = 4I %
- GILES = 95 %
- CAROLI = 40 %
- OKOCHI = I3 %

Dans l'hépatite infectieuse ou épidémique (de courte incubation), les avis diffèrent :

Certains confirment sa présence après avoir étudié des épidémies localisées , mais sa fréquence reste toujours inférieure à celle notée dans les hépatites sériques.

- CAROLI = 26 %
- GOCKE = 47 %
- BLUMBERG = 2I %

D'autres auteurs nient sa présence dans l'hépatite infectieuse lorsqu'ils étudient également des épidémies :

- GILES = 0 %
- J. SOULIER = 0 %
- MOSLEY = 0 %
- DEL PRETRE = 0 %

Ces différents provinnent du fait que la distinction entre les deux variétés h'hépatite est très difficile à faire d'autant que l'hépatite de longue incubation est tranmissible par voie orale.

...

La découverte de l'Antigène Australia permet quend elle est positive d'authentifier l'intervention d'un virus ictérigène, donc d'éliminer le rôle des médicaments quand ils suivent un ictère chez un tuberculeux traité ; cependant, il faudra des enquêtes étendues et prolongées pour savoir si les accidents médicamenteux que nous étudions ne surviennent pas plus fréquemment et ne sont pas plus graves chez les sujets porteurs de cet antigène que chez ceux qui en sont indemnes.

En somme, à propos de l'intervention des virus dans les accidants de la chimiothérapie antituberculeuse, il y a des faits actuellemnt bien démontrés, et que nous allons maintenant envisager : l'intervention surajoutée d'un virus ictérogène le plus souvent de type "B" à incubation longue, d'autre part, un problème non encore résolu, le caractère favorisant du traitement antituberculeux sur l'éclosion d'accidents à virus "B".

CARACTERES DES ICTERES A VIRUS "B" SURVENANT CHEZ LES TUBERCULEUX TRAITES.

De nombreuses publications relatent ces faits, mais nous nous arrêterons surdeux particulièrement intéressantes :

- Les 4 cas d'ictère à Australia + rentrent dans le cadre des IOO observations de la thèse de Melle GROSEILLE.
- Les 6 cas d'ictères mortels de CAROLI, observés au cours d'une épidémie dans un milieu hospitalier.

DESCRIPTION DES ACCIDENTS

Le terrain

Dans les 4 cas d'ictères de la thèse de Melle GROSEILLE.

L'âge

. 2 malades sont des adultes jeunes : 35 et 40 ans.

. Le 3 ème a 56 ans, le 4 ème 70 ans.

...

Le type de la tuberculose

. Dans 3 cas, il s'agit de tuberculoses pulmonaires graves étendues fortement bacillifères.

. Dans I cas, il s'agit d'une tuberculose urinaire avec sténose de l'uretère droit à l'U. I. V.

L'état de nutrition

. I malade sur 4 est dénutri.

L'état thérapeutique avant traitement

. Il a été jugé sur la clinique, la biologie et l'histologie.

. Le I er malade est un éthylique dont le foie cependant cliniquement biologiquement et histologiquement est normal. Il n'a pas eu d'épreuve à la B. S. P. avant traitement.

. le 2 ème malade est un grand éthylique dont le foie est touché :

- Cliniquement : hépatomégalie à 2 travers de doigt mais pas de subictère, pas d'ascite, pas de splénomégalie.
- Biologiquement : élévation des transaminases, portant essentiellement sur les S. G. O. T.
  (S. G. O. T. = 205 U.F.
  S. G. P. T. = 55 U. F.
  qui régressent spontanément en I2 jours avant le début du traitement.
  Il n'ya pas eu alors de recherche d'Antigène Australia.
  Il n'a pas eu d'étude de la B. S. P. avant traitement.

. Le 3 ème malade est un éthylique dont le foie est atteint :

- Cliniquement : Hépatomégalie à 3 travers de doigt sans autre signe clinique.

...

- Biologiquement Le bilan hépatique retrouve des signes de cholestase :
  . Bilirubine = I2 mg/l
  . Phosphatases alcalines 47 U.I.
  des signes d'inflammation :
  . alpha$_2$globulines = I3 %
  . gamma-globulines = 2I %
  des signes d'insuffisance cellulaire:
  . albumine = 3I g/l
  . cholestérol = I,65 g/l
- La B. S. P. avant traitement est perturbée :
  . KI = 9,9 %
  . K2 = 3,I %

- Histologiquement La P. B. H. montre une stéatose modérée, avec hémosidérose.

Le 4 ème malade n'a pas été expertisé, car le traitement antituberculeux avait été commencé dans un autre hôpital. Il s'agit d'un sujet non éthylique, dont le foie peut être présumé sain.

Donc parmi ces 4 malades :

- I a un foie sain,
- I est éthylique mais au foie non altéré,
- 2 sont des éthyliques chroniques au foie altéré.

Dans les 6 cas d'ictères de CAROLI

L'âge

. 4 sont des adultes jeunes : 28, 29, 20, 37 ans,
. 2 sont plus âgés : 60 et 7I ans.

...

Le type de la tuberculose

. Dans tous les cas, il s'agit de tuberculose pulmonaire de gravité moyenne

l'état nutritif

. il s'agit de 6 sujets non dénutris, en bon état général.

Tares et état hépatique avant traitement

. I seul sujet est un insuffisant respiratoire silicotique, mais sans antécédent hépatique.

. Les cinq autres sont des sujets sans atteinte hépatique prélable, dont le foie doit être présumé sain.

La date d'apparition

. Dans les 4 cas de la thèse de Melle GROSEILLE

- Le I er malade = après 4 mois de traitement.
- Le 2 ème malade= après 3 mois et demi de traitement, celui-ci ayant été arrêté pendant I mois par le malade.
- Le 3 ème malade = après IO mois de traitement(la Rifampicine étant arrêtée depuis 4 mois).
- Le 4 ème malade = après 9 mois de traitement (ce dernier étant arrêté depuis 4 mois).

. Dans les 6 cas de CAROLI.

- dans 2 cas = après 3 mois de traitement.
- dans 2 cas = après 4 mois de traitement.
- dans un cas = après 3 mois de traitement, la Rifampicine étant arrêtée depuis I mois et demi;
- dans I cas = après II mois de traitement, celui-ci étant arrêté depuis I mois.

. Dans tous les cas, la date d'apparition est tardive, supérieure à 4 mois en moyenne.

...

Modalités des incidents.

Dans les 4 cas de la thèse de Melle GROSEILLE.

Cliniquement

. Il s'agit : d'ictères francs cutanomuqueux s'accompagnant d'une hépatomégalie (que celle-ci existe avant traitement ou qu'elle apparaisse avec l'ictère).

. En outre on note,
des nausées, des vomissements dans un cas,
une asthénie, une anorexie et un prurit dans un cas.

On ne note dans aucune observation de phase préictérique nette.

Biologiquement

a) dans tous les cas, on retrouve des signes de cytolyse accompagnés de signes de cholestase.

. L'élévation des transaminases est importante, portant sur les S. G. O. T. comme sur les S. G. P. T.
Elle prédomine sur les S. G. O. T. dans 2 cas
sur les S. G. P. T. dans 2 cas.
Les chiffres atteints sont les suivants :

dans le I er cas : S. G . O. T. = 600 U.F., S. G. P. T. = I 500 U.F.
dans le 2 ème cas: S. G . O. T. =II40 U.F., S. G. P. T. = I 740 U.F.
dans le 3 ème cas: S. G. O. T. = 250 U.F., S. G. P. T. = I50 U.F.

Mais au cours d'un incident précédent pour lequel l'Antigène Australia n'a pas été pratiqué, l'élévation atteignait I 200 U. F. pour les S.G.O.T, et I20 U. F. pour les S.G.P.T.

dans le 4 ème cas: S. G. O. T. = 490 mU/1
S. G. P. T. = 3I0 mU/1.

Mais au cours d'incident antérieur, l'élévation atteignait 6 000U.F. pour les S.G.O.T. et 4 200 U.F. pour les S.G.P.T.

...

. L'hyperbilirubinémie est mixte, portant à la fois sur la bilirubine directe et indirecte, dans 2 cas elle est importante, dépassant I00 mg/l, elle porte alors essentiellement sur la bilirubine directe.
dans les 2 autres cas, elle est respectivement égale à 53 mg/l et à 29,5 mg/l.

. Les phosphatases alcalines sont augmentées dans tous les cas.

. Le cholestérol total est normal ou abaissé.

. Le fer sérique est augmenté dans 2 cas et abaissé dans I cas, mais ce malade avait des pertes de sang par rectorragies d'origine hémorroïdaire.

On note en outre :

- des signes d'inflammation dans 2 cas,
- des signes d'insuffisance cellulaire dans 2 cas
- la baisse de la sérum albumine,
- la baisse du taux de prothrombine.

Histologiquement

La B. P. F. a été faite dans tous les cas au moment des incidents, les transaminases étant encore élevées.

Elle retrouve :

- dans 3 cas = une nécrose cellulaire,
- dans I cas = on ne note pas de nécrose récente et évidente, mais en une région " la sclérose observée a un aspect très jeune et il est fort possible qu'elle représente l'organisation récente d'une plage nécrotique" (Pr. J. PAILLON).

L'Antigène Australia a été retrouvé dans le sérum des 4 malades au moment de ces incidents.

Dans les 6 cas de CAROLI.

Cliniquement :

- Survenue sans phase préictérique dans 4 cas,
- Précédée d'une phase préictérique dans 2 cas,
- Baisse de l'état général avec anorexie et fébricule dans un cas,

...

- Baisse de l'état général avec fièvre, athralgies, myalgies, céphalées sans anorexie dans l'autre cas,
- Survenue d'un ictère d'intensité modérée dans les 6cas mais qui foncera chez 2 malades lors de l'évolution terminale,
- s'accompagnant d'une hépatomégalie dans 2 cas.

Biologiquement :

- Une forme cytolytique

  I er cas : S. G. O. T. = 3 800 mU.
  S. G. P. T. = 3 400 mU. puis 3 600 mU.

  2ème cas : On ne connaît pas les chiffres.

  3ème cas : S. G. O. T. = I 400 mU.
  S. G. P. T. = I 500 mU. puis I 200 mU.

  4ème cas = S. G. O. T. = 650 puis 3000 puis 8370 mU.

  5ème cas : Transaminases = 3 200 U.F.

  6ème cas : S. G. O. T. = I 500 U.W.
  S. G. P. T. = I 500 U.W.

- Une insuffisance hépatocellulaire considérable

  Taux de prothrombine : plus petit ou égal dans I0 % des 5 cas, égal à I50 % dans le 6ème cas.

- Une hyperamoniémie : importante dans 4 cas.

Histologiquement :

- Dans 3 cas sur 6 l'examen histologique a été pratiqué,
- Dans 3 cas il a montré une nécrose aiguë très étendue du parenchyme hépatique.

La recherche de l'Antigène Australia a été pratiquée dans les 6 cas

- 3 fois elle a été positive
- I fois elle a été négative
- 2 fois elle a été pratiquée trop tard pour que les résultats puissent être pris en considération.

L'évolution

Dans les 4 cas de la thèse de Melle GROSEILLE

...

Après arrêt complet du traitement, les troubles cliniques et biologiques disparaissent plus ou moins lentement (3 à 4 semaines ; sauf dans un cas où elle est faite vers une rechute après une rémission apparente).

Lors de la reprise du traitement :

- dans 2 cas, tout s'est passé sans incident,
- dans I cas, cette reprise du traitement a été difficile, étant donné les oscillations évolutives,
- dans I cas, il n'a pas été repris, la tuberculose étant guérie.

Dans les 6 cas de CAROLI.

L'évolution sera dans 5 cas très rapidement mortelle, en 2 à 8 jours,

Dans I cas, la mort surviendra au I5 ème jour.

Les modalités du traitement antituberculeux

Dans les 4 cas de la thèse de Melle GROSEILLE

Les associations médicamenteuses comprenaient au moment des incidents :

- dans 3 cas : Rifampicine + I. N. H. + Streptomycine.
- dans I cas : Rifampicine + I. N. H. + Trévintix.

Les doses de Rifampicine étaient :

- inférieures à I0 mg/kg/j. dans 3 cas,
- égales à I4,6 mg/kg/j dans I cas.

les doses d'I. N. H. étaient :

- inférieures à I0,5 mg/kg/j. dans 3 cas,
- égales à II mg/kg/j

Dans les 6 cas de CAROLI.

Les 6 malades avaient un traitement comprenant : Rifampicine + I. N. H. + Streptomycine aux doses habituelles.

RESUME

Dans les 4 cas de la thèse de Melle GROSEILLE

Il s'agit de 4 incidents ictériques d'évolution bénigne observés isolément à des époques différentes.

...

Les incidents sont survenus indifféremment chez les sujets à foie sain, ou chez les sujets à foie taré.

Il s'est agi d'ictère franc, d'apparition tardive, fortement cytolytique, s'accompagnant d'une recherche d'Antigène Australia positive dans les 4 cas.

Leur évolution a été bénigne.

Leur pronostic d'avenir est celui les ictères à virus qu'ont sait être incertain :

Dans 3, la guérison a été rapide, le 4 ème cas a eu une évolution à rechute comme il n'est pas exceptionnel d'en voir dans les ictères à virus sans interférance de la thérapeutique qui a été définitivement interrompue, la tuberculose étant guérie.

Le traitement ne semble pas avoir modifié leur évolution.

Dans les 6 cas de CAR LI.

Ces 6 observations d'ictères mortels révèlent d'une même épidémie d'hépatites virales survenue dans un service hospitalier chez des sujets jeunes à foie sain.

La responsabilité du traitement dans la survenue de ces ictères n'est pas directement mise en cause, cependant les résultats de l'enquête épidémiologique ont montré :

- la fréquence de survenue plus grande chez les tuberculeux, recevant de la Rifampicine, que chez ceux n'en recevant pas.
- la fréquence plus grande des accidents chez les sujets porteurs de l'Antigène Australia et traités par la Rifampicine que chez ceux :
  - . porteurs de l'Antigène Australia et non traités par la Rifampicine
  - . ou traités par la Rifampicine, mais non porteurs de l'Antigène Australia.

On peut se demander si ce traitement antituberculeux n'a pas eu un rôle favorisant dans la survenue de ces accidents et surtout n'a pas eu un rôle aggravant dans leur évolution.

Ce rôle des virus de rencontre est indéniable est peut maintenant être confirmé par la présence de l'Antigène Australia.

...

Il est d'ailleurs possible que ce critère biologique fasse défaut dans certains cas qui appartiennent à la pathologie virale, mais dans l'état actuel des choses, il est indispensable pour pouvoir affirmer l'intervention d'un virus.

Ces faits sont relativement rares en raison du développement des méthoses prophylactiques, ils s'observent plutot, alors que les malades sont déjà en sanatorium, alors que les incidents proprement thérapeutiques, étant précoces, sobservent préférentiellement en milieu hospitalier.

De vastes enquêtes restent à faire par la recherche systématique d'Antigène Australia chez tous les tuberculeux hospitalisés et dans le personnel hospitalier pour mieux apprécier, en dehors des cas évidents, les rôles que peut jouer la pathologie virale chez les tuberculeux traités.

-:-:- - -:- -:-:-:-:-:-

PRONOSTIC

PRONOSTIC DE LA CYTOLYSE MEDICAMENTEUSE

La plupart des troubles de la sphère hépatique ne sont que des incidents :

- brève poussée de cytolyse de survenue précoce s'effaçant spontanément avec ou sans arrêt du traitement.
- Ictère à bilirubine mixte à prédominance conjuguée accompagnée de cytolyse et parfois de cholestase et cèdant également soit spontanément, soit après arrêt du traitement.

La survenue de cytolyse, accompagnée ou non d'ictère, chez un sujet recevant un traitement comportant de la Rifampicine et de l'Isoniazide, semble donc un évènement certes à prendre en considération, mais dont le pronostic apparaît des plus bénins.

A tel point même que, dans bon nombre d'observations, le traitement a été poursuivi sans changement et tout est rentré spontanément dans l'ordre. Dans bon nombre d'observations également, la Rifampicine a été interrompue, puis après disparition de la cytolyse, elle a été réintroduite dans le traitement, dans la majorité des cas où cette pratique est intervenue, il n'y a pas eu de nouvel incident et le traitement a pu être poursuivi jusqu'à son terme sans encombre ; et si parfois il y a eu une nouvelle poussée d'élévation des transaminases, avec ou sans ictère là encore,

- certains ont pu continuer le traitement et voir alors tout s'amender,
- par contre, d'autres ont dû arrêter définitivement le traitement par la Rifampicine.

Les considérations précédentes s'appliquent avant tout aux sujets dont le foie était considéré comme préalablement sain. Mais les mêmes faits l'accidents transitoires et de tolérance ultérieure très bonne se retrouve chez des sujets à foie taré qu'il s'agisse de tares succeptibles de régressio comme une stéatose qui est très fréquente chez les éthyliques tuberculeux, ou de tares définitives comme une cirrhose.

Cependant on sait que la survenue d'une cytolyse pose un problème de pronostic toujours aléatoire

L'exemple le plus répandu de ce caractère aléatoire du pronostic est celui des ictères à virus.

L'élévation des transaminases en est, on le sait, la caractéristique biologique essentielle mais si un taux initialement très élevé des transaminases

...

n'a pas en lui-même une valeur pour apprécier le pronostic ultérieur, on sait qu'il est des cas où la cytolyse se poirsuit de façon continue par poussées et peut aboutir aux hépatites chroniques évolutives et à la cirrhose.

Ces ictères rivaux ont un pronostic bénin dans la très grande majorité des cas, mais on sait qu'il y a toujours un élément d'incertitude dans le pronostic, certains pouvant s'aggraver rapidement, chez d'autres, la cytolyse pouvant se poursuivre de façon très prolongée.

En ce qui concerne les médicaments

L'existence d'une cytolyse immédiatement grave est connue dans le cas de certains ictères ; citons par exemple les cas d'ictères observés au cours des traitements par l'Iproniazide (Marsilid).

Par contre, la possibilité d'une poursuite de l'évolution de la cytolyse médicamenteuse à long terme est moins bine précisée car la survenue d'une cytolyse fait en principe supprimer l'agent agresseur.

Dans la majorité des cas, il semble bien que s'il peut exister des formes graves et rapidement mortelles, l'arrêt du traitement permet dans les autres cas, d'obtenir la guérison complète sans évolution vers la chronicité.

GIRARD, étudiant les hépatites médicamenteuses, constate que l'évolution des hépatites cytolytiques est binigne dans le plus grand nombre des cas, la guérison étant annoncée par la régression des signes fonctionnels et plus lentement des anomalies biologiques.

Cependant, la proportion des formes graves est relativement élevée suivant le médicament responsable. Elle l'est plus que dans les hépatites virales apparemment identiques, elle l'est encore davantage que dans les formes cholestatiques de bénignité classique.

Ces formes malignes ont le plus souvent l'allure d'un ictère grave, d'emblée d'évolution mortelle soit très rapide, 2 à 3 jours, après le début de l'ictère, soit moins rapidement dans un tableau d'encéphalopathie identique à celui de l'insuffisance cellulaire toxique expérimentale du foie.

Enfin, l'évolution vers la cirrhose post-nécrotique a été signalée dans de rares observations.

A l'hépatite cytolytique médicamenteuse se rattache donc une notion de gravité possible.

....

Nous n'avons pas eu de documents personnels à apporter à ce chapitre de l'évolution à long terme d'une cytolyse médicamenteuse sauf peut-être une observation :

Le schéma de l'observation est le suivant :

- Monsieur ALPHONSE S..., âgé de 70 ans, dénutri, (pesant 4I kg) est atteint d'une tuberculose pulmonaire grave bilatérale, excavée, et hautement bacillifère.

Il s'agit d'un éthylique :

. porteur d'une hépatomégalie, dépassant de 3 travers de doigt le grill costal isolée cliniquement.

. le bilan hépatique avant traitement retrouve :

- des signes de cholestase : bilirubine totale = I2 mg/l
  Phosphatases alcalines= 47 U.I.
- des signes d'inflammation: alpha$_2$globulines = I3 %
  gamma-globulines = 2I %
  Kunkel Zinc = 42 U.V.
- des signes d'insuffisance cellulaire : Albumine= 3Igr/l
  cholestérol=I,65 gr/l
- la B.S.P. avant traitement est perturbée :
  K I = 9,9 %
  K 2 = 3,I %

Il est mis au traitement antituberculeux : Rifampicine, I. N. H. et Strepto.

-Rifampicine 600 mg/jour soit I4,64 mg/kg/jour
- I. N. H. 450 mg/jour soit I0,97 mg/kg/jour
- Strepto. I gr/jour.

Au 5 ème jour du traitement, apparaissent : nausées, puis anorexie, puis un ictère cutanéo-muqueux.

les transaminases sont élevées :

S. G. O. T. = I 200 U.

S. G. P. T. = I20 U.

. la bilirubine totale s'élève à 32 mg/l
dont 24/mg/l de bilirubine indirecte

. le cholestérol total est à 2,I0 g/l

...

. les phosphatases alcalines sont à 49 U.I.

- La Rifampicine est arrêtée et remplacée par 2 comp. de Trévintix par jour.

- L'I. N. H. est continué.

- La Strepto remplacée par l'Ethambutol.

En I5 jours, tout rentre dans l'ordre.

Un mois plus tard environ, la gravité de la tuberculose pulmonaire incite à réintroduire la Rifampicine dans le traitement à la place du Trévintix.

20 jours après la reprise de ce traitement, on observe une nouvelle élévation des transaminases : S. G. O. T. 230 U. isolée, sans aucun symptôme clinique,

S. G. P T. 200 U.

Par ailleurs, la bilirubine totale est normale : II, 5 mg/l

le cholestérol total est à : 2,05 gr/l

les phosphatases alcalines sont élevées : 63 M.U.

Ce nouvel incident purement biologique regresse spontanément, sans arrêt du traitement, mais assez lentement en 5 semaines.

Puis le malade est envoyé en sanatorium où le traitement est d'abord régulièrement appliqué.

Au IO ème mois du traitement antituberculeux, mais 4 mois après que la Rifampicine soit arrêtée : un ictère apparaît :

. bilirubine totale = 29,5 mg/l

. phosphatases alcalines = 35

. elévation des transaminases :

S. G. O. T. = 2 50 U

S. G. P. T. = I 50U.

Une recherche d'Antigène Australia sera alors positive.

Après un arrêt du traitement, tout revient à la normale en 2 mois. Puis on reprend le traitement avec I.N.H. + E.M.B. seuls : aucun signe clinique n'apparaît, mais les transaminases s'élèvent à nouveau :

S. G. O. T. = 300 U.

S. G. P. T. = I50 U.

..

Une recherche d'Antigène Australia est négative.

On arrête l'I. N. H. Tout revient à la normale en une semaine.

Or, au cours de cette évolution des ponctions biopsies hépatiques ont été pratiquées :

La première, lors du 1 er incident thérapeutique prétherapeutique, montrait une "stéatose modérée avec hémosidérose assez marquée en certaines régions".

La deuxième, lors du I er incident après 5 jours de traitement : I. N. H. + Rifampicine + Streptomycine : ictère + élévation des transaminases montrait "en plus des lésions précédentes, des infiltrats inflammatoires et quelques hépatocytes en voie de nécrose".

La troisième, lors du 2 ème incident (élévation isolée des transaminases) survenue 20 jours après la reprise du traitement (Rifampicine + I.N.H. + E. M. B.) montrait"une discrète cholestase, inégalement répartie, les cellules parenchymateuses sont globuleuses et souvent assez claires, pas de nécrose, ni de stéatose, discrète hémosidérose".

La quatrième, lors du 3 ème incident ictère avec élévation discrète des transaminases : S. G. O. T. = 250 U. et S. G. P. T. = I50 U.) survenu au IO ème mois du traitement antituberculeux, alors que la Rifampicine était arrêtée depuis 4 mois, avec recherche positive d'Antigène Australia :

" Cirrhose déjà constituée et probablement sévère. Aucune trace de cholestase".

Il faut préciser que dans cette observation, me I er incident survenu en octobre I969 n'avait pas donné lieu à la recherche d'Antigène Australia et que c'est au moment où la cirrhose était découverte, lors du 3 ème incident en août I970, que l'Antigène Australia était présent dans le sérum.

Cette observation pose des problèmes non encore résolus :
Etait-il d'emblée porteur de l'Antigène Australia ? Les premiers incidents étaient-ils le résultat de l'intervention de celui-ci, favorisée par les médicaments ou tout simplement a-t-il fait d'abord un incident thérapeutique puis une hépatite virale à bas bruit évoluant vers la constitution d'une cirrhose ?

...

Il apparaît donc que ce soit là la survenue d'une cytolyse, quelque soit le processus qui la commande, qui conditionne en priorité le pronostic des accidents hépatiques.

Cette cytolyse est couramment appréciée par le dosage des transaminases mais dans le but de mieux connaître les lésions hépatiques auxquelles elle correspond, un certains nombre de ponctions-biopsies hépatiques ont été pratiquées et c'est le résultat de ces recherches dont nous voudrions faire état dans ce chapitre le pronostic dominé par l'évolution de la cytolyse.

Renseignements fournis par la P. B. H. :

Nous verrons tout d'abord ce que l'étude de la P. B. H. a donné dans l'étude des 100 observations de la thèse de Melle GROSEILLE (notre référence habituelle).

Puis nous verront ce qu'en disent les auteurs dans la littérature.

L'étude de la P. B. H. dans les incidents observés au cours des traitements comprenant de la Rifampicine.

Fréquence et gravité des incidents en fonction de l'état hépatique jugé sur la P. B. H.

16 P. B. H. ont été pratiquées avant le début du traitement.

La P. B. H. de départ est normale dans 6 cas.

- on ne note aucun incident dans 2 cas.
- ailleurs on trouve :
  . un ictère à Australia positif
  . un subictère
  . et une élévation des transaminases dans 2 cas, dont une s'accompagne de signes inflammatoires.

Une stéatofibrose est notée dans 8 cas.

- On n'observe aucun incident dans 5 cas
- ailleurs on retrouve :
  . I ictère à Australia positif
  . et une élévation des transaminases dans 2 cas.

A part :

- une cirrhose : dans ce cas on note une élévation des transaminases.
- une clarification cellulaire associée à une sclérose modérée d'un seul espace porte, chez un éthylique : dans ce cas, on n'observe pas d'incident.

...

Une malade éthylique a vu son état hépatique s'améliorer sous traitement.

En effet, la P. B. H. de départ montrait une stéatose assez intense et des infiltrats inflammatoires ; une 2 ème P. B. H., après quelques semaine de traitement, montrait une régression considérable de la stéatose.

Lésions observées au moment des incidents :

Une P. B. H. a été pratiquée, au moment des incidents, dans I3 cas. Elle retrouve : une nécrose cellulaire dans 5 cas .

Il s'agit :

- d'une hépatite virale dans 3 cas,
- l'un incident à Australia positif,
- et d'un incident dans lequel la recherche d'Antigène Australia n'a pas été pratiquée, mais d'origine médicamenteuse probable.

La nécrose est associée à :

- une sclérose et quelques corps de Councilman dans I ca
- des infiltrats inflammatoires dans I cas
- une fibrose, quelques thrombi biliaires et une surcharge ferrugineuse dans un cas.
- une stéatose et des infiltrats inflammatoires dans I cas
- une fibrose, des infiltrats inflammatoires et une clarification de certains hépatocytes dans I cas.

Deux de ces malades avaient une P. B. H. avant traitement, celle-ci était normale dans I cas, l'autre cas, elle montrait une stéatose avec hémosidérose.

Les autres lésions observées, sont loins d'être spécifiques. On trouve :

- dans 4 cas : des infiltrats inflammatoires, I fibrose et une hémosidérose.
- dans I cas : une discrète fibrose.
- dans I cas : un assez grand nombre de noyaux hypertrophiés.
- dans I cas : une sclérose de certains espaces portes, et une dilatation modérée des sinusoïdes.

...

- dans I cas : aucune lésion.

Deux malades ont une tuberculose folliculaire du foie.

- dans I cas, une 2 ème P. B. H. faite après 34 jours de traitement n'a montré aucun changement.
- dans les 2 cas, on note une élévation des transaminases accompagnée d'une hyperbilirubinémie dans un cas.

EN CONCLUSION :

Dans cette étude de I00 observations, les examens histologiques ont permis :

a) de déceler des tuberculoses hépatiques cliniquement latentes,
b) de constater, en accord avec les autres modes d'exploration, qu'un foie préalablement lésé (stéatose) peut s'améliorer sous traitement,
c) de voir que les lésions de nécrose cellulaire appartiennent essentiellement aux incidents à Australia positif et l'on sait d'ailleurs que la nécrose cellulaire est un des traits essentiels de l'hépatite virale.

Cependant, dans quelques cas, cette nécrose cellulaire peut être très vraisemblablement d'origine médicamenteuse puisqu'elle a été retrouvée très importante dans un accident mortel à Australia négatif et discrète dans un autre cas où la recherche d'Antigène Australia n'a pas été pratiquée, mais où l'allure de l'incident évoque une origine médicamenteuse.

Dans la littérature.

TARANGER et GIRBAL, de Marseille, ont fait en I969, une étude systématique des P. B. H. chez leurs malades, recevant une poly-chimiothérapie comportant de la Rifampicine.

Ils ont fait ainsi 52 P. B. H. chez 30 malades

- dans 22 cas, ils ont fait une P. B. H. avant et après le traitement.
- dans 8 cas, ils ont fait seulement une P. B. H. après le traitement.

Ces 8 sujets avaient une P. B. H. normale après traitement, les auteurs ont admis qu'elle l'était aussi avant traitement.

...

Parmi ces 30 observations, il y a eu 2I foies histologiquement normaux à la première ponction. Il s'agissait les II fois d'alcooliques majeurs. Tous avaient des examens cliniques et biologiques normaux. Après 2 mois de traitement, l'histologie est toujours normale, les examens biologiques semblent peu modifiés. La seule différence intéressante est une rétention légère mais significative de la B. S. P.

Les 9 foies histologiquement altérés, ne semblent pas avoir été influencés défavorablement.

Dans 7 cas (dont 6 alcooliques), une stéatose est trouvée lors de la première P. B. H., la seconde ponction montre une amélioration ou une disparition totale de cette stéatose.

Dans 2 cas, il s'agit de cirrhose, la seconde P. B. H. ne montrera pas d'aggravation par rapport à la première après traitement.

Au total, les auteurs concluent ainsi :

Aucune lésion hépatique n'est apparue ou ne s'est aggravée au cours traitement par la Rifampicine.

Bien au contraire, on constate l'amélioration ou la disparition de la stéatose 7 fois sur 7. De même, on constate l'amélioration de certaines constantes biologiques hépatiques, ceci du fait de l'amélioration de la tuberculose, du sevrage alcoolique et d'une bonne alimentation.

Un certain degré de la rétention de la B. S. P. chez le premier groupe de malades à foie sain, comme l'augmentation de la bilirubine non conjuguée dans une observation de stéatose, peut être interprêtée comme la surcharge imposée au foie par la sésacétylation et l'élimination de la P. B. H.

MARCHE précise les lésions histologiques qu'il a rencontrées au cours des hépatites parenchymateuses, cholestatiques et surtout cytolytiques observéss tant chez l'animal (le rat), que chez l'homme.

Ces lésions sont remarquablement comparables chez l'homme et chez le rat.

Dans 2 observations d'ictères avec élévation des transaminases, les lésions sont essentiellement cellulaires, disséminées en petits foyers, associées à une surcharge pigmentaire nette, inégalement répartie dans les hépatocytes, les cellules de KUPFFER et les capillicules biliaires. Il s'y associe une stéatose franche dans un cas, modérée dans l'autre. Les espaces portes sont normaux, sans réaction inflammatoire notable, ni sclérose.

...

Au contraire, dans une observation(également ictère franc avec très forte élévation des transaminases) un infiltrat inflammatoire accompagne les lésions de cytolyses hépatiques, comme c'est le cas dans les hépatites virales. Une recherche d'Antigène Australia était positive.

Dans une autre observation (ictère avec élévation des transaminases) il existe de nombreuses cellules lysées et dans les cellules non lysées on note des modifications touchant les noyaux et différents organites cytoplasmiques.

PIERON, dernièrement, récapitulait les 9 cas d'ictères dont deux mortels, qu'il a rencontré avec l'association I. N. H. + Rifampicine. Dans ce travail, il résume les différentes lésions histologiques qu'il a constatées : l'atteinte hépatocytaire reste toujours discrète, se localisant dans la zône péri-sus-hépatique, elle associe des phénomènes de clarification et de ballonisation cellulaire, de pycnose nucléaire, il n'y a que rarement une nécrose acidophile de la cellule hépatique.

La stéatose inconstante a le plus souvent un aspect micro-vésiculaire et sa répartition est assez mal systématisée, la stase biliaire, inconstante, reste modérée, se limitant à quelques intra-capilliculaires ou à quelques signes de rétention intra-hépatocytaire, les altérations parenchymateuses consistent en une infiltration monocytaire portale et périportale quasi constante injectant parfois les sinusoïdes souvent plus ou moins dilatés, l'hyperplasie Kupfférienne est rare et discrète.

CONCLUSION

Bien qu'exceptionnels, des ictères graves rapidement mortels, paraissant véritablement liés à la thérapeutique, existent. Nous en avons observé et nous en avons trouvé dans la littérature : ce sont les 4 cas qui constituent le premier groupe de notre classification des ictères mortels cités plus haut.

Le plus osuvent par contre, la cytolyse est transitoire et bénigne, qu'elle soit isolée ou qu'elle s'accompagne d'un subictère.

Cette évolution bénigne et transitoire s'observe, d'après nos constatations, sur 2 terrains différents :

. sur foie préalablement sain,

. et sur foie malade qu'il s'agisse de stéatose ou de cirrhose ;

même dans ces cas de foies tarés la cytolyse a été le plus souvent bénigne et transitoire.

Il n'en est pas moins vrai, et quelques observations qui rentrent dans cette étude des ictères mortels le prouvent, que certaines cirrhoses se sont aggravées et ont évolué finalement vers la mort, mais si la médication a eu un rôle possible, beaucoup d'autres facteurs pouvaient être incriminés.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:- -

POSOLOGIE DE LA RIFAMPICINE

NOTIONS ACCEPTEES SUR LA POSOLOGIE DE LA RIFAMPICINE.

La posologie habituelle reconnue est de IO/mg/kg/jour. Il nous faut revenir sur une particularité du métabolisme de la Rifampicine : les taux de concentration plasmatique de Rifampicine sont variables en fonction du temps.

D'après les études de nombreux auteurs (CONSTANS, BROUET et VERGES, BASTIN ET PECHERE, CANETTI et bien d'autre) nous savons,

. que les taux plasmatiques les plus élevés sont observés seulement à la période toute initiale du traitement,

. que deux groupes de variation principales se dégagent :

- tout d'abord une variation sur 24 heures de la courbe de Rifampicinémie.

La concentration maximale est atteinte 2 heures après l'absorption. La concentration baisse à partir de la 3 ème heure, assez vite jusqu'à la 8ème heure, puis s'infléchit jusqu'à 0 à la 24 ème heure.

Ainsi, après une administration de 600 mg/kg. la Rifampicinémie est

- I4 mcg/ml à la 2 ème heure,
- 9 mcg/ml à la 4 ème heure,
- 6 mcg/ml à la 8 ème heure,
- I,5mcg/ml à la I2 ème heure,
- 0,5mcg/ml à la I6 ème heure,
- 0 mcg/ml à la 24 ème heure.

De plus, les [illegible] malade selon les horaires de prise par rapport aux repas : la concentration s'élève beaucoup plus haut et beaucoup plus vite lorsque la Rifampicine est absorbée à jeun.

. d'un malade à l'autre, selon des facteurs individuels.

- ensuite une variation dans le temps des taux plasmatiques moyens, qui se traduit par une diminution nette durant les trois premières semaines du traitement, suivie d'une stabilisation relative ; cette diminution des taux est surtout importante à la 8 ème heure après l'ingestion.

Pour expliquer ces variations, l'hypothèse actuellement la plus plausible est l'induction d'une adaptation progressive des enzymes microsomiaux des hépatocytes dont l'activité, nettement accrue dans les premières semaines du traitement, entraînerait une augmentation du catabolisme de la Rifampicine.

...

A la lumière de ces travaux, on serait tenté, lorsqu'on doit prescrire de la Rifampicine chez un sujet à foie sain, de donner tout d'abord une dose quotidienne peu élevée, puis d'augmenter les doses au cours de l'évolution du traitement.

En fait, en pratique, on donne une dose quotidienne constante de IO mg/kg/jour.

Etude de la Posologie en fonction de l'état hépatique.

FAUVERT et BERTHELOT étudient les taux de concentration sérique de Rifampicine chez les cirrhotiques et chez les sujets à foie sain.

Un résultat net a été l'observation de taux de Rifampécinémies supérieures chez les cirrhotiques à ceux des sujets à foie normal. De plus, chez les cirrhotiques il n'y a pas, au bout de quelques jours, de diminution des taux de concentration sanguine de l'antibiotique, comme on l'observe chez les sujets à foie sain.

Ces faits pourraient théoriquement s'expliquer de deux façons :

. une absorption digestive plus importante chez les cirrhotiques. Mais il n'y a aucun argument pour l'invoquer, et cela n'expliquerait pas que les rifampicinémies restent stables chez le cirrhotique après plusieurs jours de traitement alors qu'elles baissent si le foie estnormal.

. une diminution, chez le cirrhotique, de l'élimination hépatique de l'antibiotique.

Dans la mesure où le métabolisme de la Rifampicine ressemble, à bien des égards, à ceux de la bilirubine ou de la B. S. P. , une médiocre épuration de la Rifampicine par le foie cirrhotique n'est pour surprendre. De fait, la demie-vie plasmatique de l'antibiotique est plus longue chez le cirrhotique que chez le sujet à foie normal (CONSTANS). De plus, la Rifampicine est métabolisée par le foie qui la désacélyse. Une diminution de cette désacétylisation est concevable chez le cirrhotique.

Chez le sujet à foie normal au contraire, la diminution avec le temps des concentrations sériques de Rifampicine peut faire évoquer une induction progressive , c'est-à-dire une stimulation par la drogue elle-même.

Les résultats observés dans la bile des patients ayant un drainage chirurgical des voies biliaires par drain de Kher, semblent appuyer cette hypothèse : après une semaine de traitement par la Rifampicine, les débits bi-

...

linaires de cet antibiotique étaient plus élevées au 8 ème jour qu'au départ alors que les rifanficinémies étaient plus basses (ACOCELLA, NICOLIS, et LARIMA).

D'une façon plus concrète, il est possible aussi que des ictères dûs à des drogues soient plus fréquents chez ceux des sujets qui catabolisent mal la drogue et ont de ce fait des concentrations sanguines plus élevées pour une même dose ingérée..

Il est donc, de toute façon logique de conseiller l'utilisation de doses moins élevées chez les sujets ayant des altérations préexostantes des épreuves fonctionnelles hépatiques, les concentrations efficaces pouvant probablement être obtenues pour d'assez faibles doses ingérées.

Que nous enseigne l'étude de nos observations et de la littérature dans la survenue des incidents et des accidents en fonction de la posologie de la Rifampicine ?

Dans les incidents thérapeutiques passagers

Nous nous référons pour cela à l'étude des IOO observations de la thèse de Melle GROSEILLE.

- 45 ont fait des incidents hépatiques. Parmi eux, 27 malades avaient reçu de la Rifampicine à une dose supérieure à IO mg/kg/jour, soit 6I,3 % des cas.

- 55 n'ont pas fait d'incidents. Parmi eux 34 malades avaient reçu de la Rifampicine à une dose supérieure à IO mg/kg/jour, soit 6I,3 % des cas.

Il ne semble donc pas qu'il y ait une influence importante de la posologie de la Rifampicine sur la fréquence de ces incidents observés.

Dans les ictères mortels

Parmi les 23 observations d'ictères mortels on retrouve :

. 8 malades ayant reçu une dose de Rifampicine inférieure à IO mg/kg/jour, soit 34,78 %. Parmi eux, 6 étaient des sujets au foie antérieurement sain, deux étaient des cirrhotiques.

. I5 malades ayant reçu une dose de Rifampicine égale ou supérieure à IO mg/kg/jour, soit 65,22 %. Parmi ces I5 malades, il y a eu :

. 9 éthyliques chroniques dont 7 sont cirrhotiques

. I lithiase vésiculaire

. I est grabataire

...

. 4 sujets au foie antérieurement sain, sans antécédent hépatique et en particulier sans antécédent éthylique.

la posologie de la Rifampicine a été chez ces 4 malades :

- I0,9 mg/kg/jour dans l'obs. N° I
- I4,6 ---------- N° 3
- 20 ---------- N° 8
- I2 ---------- N° I6

Au total : parmi ces 23 ictères mortels :

- I0 avaient un foie sain
  . 4 avaient une dose de Rifampicine supérieure à I0 mg/kg/jour ; ce sont ces 4 malades (Obs. N° I,3,8, et I6) qui font les accidents thérapeutiques les plus évidents.
  . les 6 qui n'étaient pas surdosés sont les 6 malades de CAROLI qui sont morts d'hépatite virale.
- I3 avaient un foie altéré
  . 2 n'étaient pas surdosés, il s'agissait d'alcooliques cirrhotiques.
  . II étaient surdosés en Rifampicine, parmi eux, 9 éthyliques chroniques dont 7 cirrhoses.

Quelles conditions peut-on tirer de ces données pour la pratique quotidienne ?

Chez un sujet à foie présumé sain, à nutrition convenable, on donne I0 mg/kg/jour de Rifampicine. Etant donnée la présentation du médicament en gélule de 300 mg,il n'est pas toujours très facile de respecter le dosage, on s'en approchera autant que faire se peut.

Dans les tuberculoses très graves même si le foie est sain, on utilisera des doses peut-être plus faibles et on surveillera tout particulièrement ces malades.

Chez les sujets à foie taré, la conduite nous paraît devoir être différente car si le dosage n'intervient pas de façon absolue, le fait de donner des doses excessives paraît nettement augmenter la fréquence des incidents.

...

Là, on se base sur l'ensemble des constatations cliniques et des résultats de la biologie hépatique. Il faut surtout tenir compte du taux de la B. S. P. et essentiellement c'est la première pente qui paraît utile.

Une première pente inférieure à IO % nous paraît devoir entraîner des doses inférieures de Rifampicine.

Il faut diminuer les doses et en pratique ne donner qu'une seule gélule de 300mg ; il semble bien d'ailleurs que l'effet thérapeutique soit identique. Les recherches des phisiologues tendent à montrer qu'il n'est pas nécessaire de donner des doses très élevées de Rifampicine pour obtenir pleinement l'effet thérapeutique.

Les faits précédents sont valables pour le début du traitement et c'est ce que nous connaissons le mieux parce qu'il s'agit de malades hospotalisés ; mais pendant combien de temps peut-on prescrire de la Rifampicine en association avec l'I. N. H. ?

Il semble bien d'abord que si les accidents doivent survenir, passés les 30 premiers jours, ils paraîssent exceptionnels, donc il n'y aurait pas l'inconvénient à la prolonger longtemps ; mais, qu'à l'opposé, l'action anti-bacillaire de la Rifampicine en association avec l'I. N. H. est telle que les B. K. disparaîssant de l'expectoration dans un délai assez bref, environ I mois dans les tuberculoses étendues.

C'est également à cette époque du troisième mois que l'on a les résultats des antibiogrammes pratiqués au départ. Donc, après trois mois, il semble possible, dans la majorité des cas, de réduire le nombre des antituberculeux administrès de 3 à 2 sans risquer de pratiquer une monothérapie inconsciente et que là encore, on peut discuter si on doit conserver la Rifampicine ou l'I. N. H. en association avec l'Ethambutol, puisqu'un des deux antibiotiques antituberculeux majeurs doit toujours être compris dans le traitement.

Mais nous attendons les étules entrprises par le phtisiologues à ce sujet.

C'est à eux qu'il appartient de conclure.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Nous avons donc vu que l'association Rifampicine + Isoniazide est indispensable pour le traitement actuel des tuberculoses surtout des formes graves, et que cette association pose quelques problèmes de tolérance.

Certaines précautions apparaissent donc nécessaires :

Avant la mise en oeuvre du traitement

Il est indispensable d'estimer un certain nombre de facteurs dans lesquels entrent :

- l'âge,
- l'état général,
- l'état de nutrition,
- les tares organiques quelles qu'elles soient,
- la gravité de la tuberculose,
- l'état hépatique.

Pour ce qui est de l'état hépatique, qui est l'objet de notre étude, cet état paraît devoir être expertisé de façon précise ; les critères les plus importants semblent être les suivant :

l'étude des antécédents : avec la notion fondamentale de l'existence ou non d'un alcoolisme chronique.

l'état hépatique apprécié par la clinique

- volume du foie
- et tous les signes permettant de penser que le sujet est porteur d'anomalies hépatiquesqui, quant elles existent, sont le plus souvent d'origine éthylique.

la biologie avec la pratique systématique des tests dont la classification est maintenant bien codifiée.

- les tests cherchant à mettre en évidence des signes de cholestase
- bilirubine totale
  - conjuguée
  - non conjuguée
- cholestérol total
  - estérifié
  - rapport E/T.

...

- phosphatases alcaline

- les tests d'insuffisance hépato-cellulaire

taux de prothrombine
fer sérique

- les tests d'inflammation

protides totaux
rapport Alb/Globuline
électrophorèse des protides
test hépatiques.

- les tests de cytolyse

dosages des transaminases S. G. O. T. et S. G. P. T.

- Enfin, test de fonctionnement global qui, dans l'état actuel des choses, est représenté par l'épreuve de la B. S. P.

Nous avons vu que l'étude de la posologie de la Rifampicine découle largement de l'étude de la B. S. P.

Quant à la ponction-biopsie hépatique:

Elle permet d'apporter des précisions très grandes, en particulier quand il existe une notion d'alcoolisme, pour mettre en évidence les modalités de l'hépatopathie alcoolique qui cliniquement et biologiquement n'est pas toujours facilement étiquetable. En dehors des cas d'étude, ce test n'a donc pas d'indication formelle dans la pratique courante..

Une recherche systématique d'Antigène Australia peut paraître également légitime. Elle sera par ailleurs systématiquement pratiquée dans les cas où surviennent des incidents ; l'interprétation en sera alors d'autant plus facile qu'une recherche d'Antigène Australia aura été faite avant le traitement.

Surveillance au cours du traitement :

Elle doit être particulièrement stricte au début et en particulier pendant le premier mois ; systématiquement seront pratiqués :

- des examens cliniques du malade,

- une surveillance biologique et trois tests nous semblent dvoir être prati ués chaque semaine au cours du I er mois. Ce sont :

. le dosage de la bilirubine,

. le dosage des phosphatases alcalines,

. et surtout le dosage des transaminases.

Quant à la B. S. P., elle est inutilisable de façon courante en raison des interférences de son métabolisme et de celui de la Rifampicine.

Franchi le I er mois, une étude mensuelle nous semble suffisante..

Telles sont les mesures de surveillance qui nous semblent nécessaires quand tout se déroule de façon aisée.

La survenue d'incidents pose des problèmes que nous devons discuter

La survenue d'une élévation des transaminases, accompagnée ou non d'ictère ou de troubles digestifs pose le problème de la poursuite du traitement tel qu'il a été jusqu'ici pratiqué.

Il nous semble, bien que la régression ait pû être observée sans modification du traitement, que cette conduite est aléatoire et qu'il faut supprimer un des éléments hépatotoxiques.

- le plus souvent, c'est la Rifampicine qui sera arrêtée
- parfois, c'est l'I. N. H. qui a été arrêté de la thérapeutique.

Les incidents étant habituellement transitoires, se pose le problème de la réinduction

C'est un problème difficile et qui mérite quelques discussions.

Les nécessités thérapeutiques vis à vis de la tuberculose incitent à utiliser, dans toute leur plénitude, les antibiotiques antituberculeux et à rétablir un traitement complet. Et bien souvent, une réinduction a été faite

Aussi bien dans nos observations que dans celle de la littérature, une telle réinduction s'est passée sans incident. Mais à l'opposé on peut observer : . soit des incidents bénins

C'est le cas d'un cirrhotique chez qui est survenue une nouvelle élévation des transaminases I2 jours après la reprise de la Rifampicine ; cette élévation a régrssé rapidement, en 48 heures, après nouvel arrêt de la Rifampicine (tèse de Melle GROSEILLE).

...

. soit in accident mortel

C'est le cas de l'observation N° I de notre travail où après uen réinduction de la Rifampicine à mi-dose, l'ictère est réapparu au bout de 7 jours et a évolué rapidement vers la mort, malgré l'arrêt immédiat de la Rifampicine.

Ceci n'est d'ailleurs pas spécial à la Rifampicine ou à l'association Rifampicine + I. N. H., mais appartient à l'ensemble des ictères médicamenteux où le problème de la réinduction est toujours délicat.

Pour le résoudre, il serait utile de connaître les résultats du test de transformation lymphoblastique qui apporterait des informations sur la tolérance par l'organisme de la Rifampicine d'une part, de l'I. N. H. d'autre part ; mais ce test est difficile à obtenir en pratique et ses résultats demandent un certain délai.

CONCLUSIONS

C O N C L U S I O N S

L'observation de trois cas d'ictère mortel chez des tuberculeux traités par des associations médicamenteuses comportant de la Rifampicine, nous a conduit à rechercher dans la littérature les faits publiés analogues.

Nous avons colligé 20 observations et disposons ainsi d'un matériel d'étude de 23 observations.

L'étude de nos cas personnels et de ceux de la littérature amènent à classer les faits en trois groupes.

I - Quatre observations semblent bine être des accidents thérapeutiques chez des sujets à foie préalablement sain.

Il s'agit de 4 sujets moyennement âgés, amaigris mais non dénutris, à l'état général médiocre, atteints de tuberculose pulmonaire grave, sans antécédent hépatique préalable et en particulier sans passé alcoolique.

Ces malades ont été agressés précocément (au 7 ème, IO ème jour du traitement) par un ictère peu intense à bilirubine surtout conjuguée, fortement cytolitique, évoluant rapidement vers la mort en 2 à I2 jours.

L'examen histologique a montré dans les 4 cas une nécrose aiguë du parenchyme hépatique.

2 - La majorité des observations (I3 cas) révèlent de défaillances viscérales multiples, hépatiques ou non hépatiques, liées avant tout au terrain

- IO malades sont morts de leur tare hépatique préalable ; parmi eux
  . 9 éthyliques chroniques dont 7 cirrhoses.
  I adéno-cancer du foie.
  . I malade âgé est mort d'un accident vasculaire cérébral.
  . I est mort d'insuffisance rénale.
  I, d'âge avancé, est décédé dans un tableau de cachexie et d'infections multiples.

Dans ces I3 cas, le rôle de la médication, s'il peut être discuté n'est pas formellement démontré, et, en tous cas, n'est pas exclusif.

...

3 - D'autres observations (6 cas), sont liées à l'intervention d'un virus. Il s'agit de sujets jeunes ou d'âge moyen, en bon état général et nutritionnel, atteints de tuberculose de gravité modérée, au foie préalablement sain et sans antécédent éthylique.

L'ictère est survenu tardivement, après le 3 ème mois du traitement, ictère d'intensité modérée très fortement cytolytique avec grande insuffisance hépatocellulaire et hyperammoniémie importante.

L'évolution s'est faite très rapidement vers la mort en 8 jours en moyenne.

L'examen histologique a montré, dans les trois cas où il fut pratiqué, une nécrose massive du parenchyme hépatique.

Ces faits ont été recueillis dans un même service hospitalier au cours d'une épidémie d'hépatites.

La preuve de l'origine virale a pu être apportée dans 3 cas par la présence de l'Antigène Australia.

Le rôle favorisant et aggravant possible de la médication est discuté par les auteurs (CAROLI).

4 - La connaissance de ces ictères mortels nous a amené à nous intéresser aux incidents plus couramment rencontrés au cours des chimiothérapie antituberculeuses comportant de la Rifampicine.

a) Les incidents précoces, les plus fréquents, semblent directement liés à l'action des médicaments.

- ils sont surtout à craindre dans les trois premières semaines et surtout autour du IO ème jour.

- l'anomalie essentielle est une cytolyse que traduit l'élévation des transaminases me plus souvent isolée et modérée, ailleurs s'accompagnant de troubles digestifs ou encore d'un ictère modéré à bilirubine surtout conjuguée.

- ces incidents sont l'évolution passagère et n'ont pas toujours empêché la poursuite ou la reprise du traitement.

b) Le rôle du terrain est souligné par tous les auteurs.

- les incidents sont plus fréquents sur les terrains débilités, en particulier quand le foie est préalablement touché, mais un foie antérieurement sain n'en met nullement à l'abri.

...

c) Les ictères tardifs, survenant après 3 mois, sont plus rares. Dans nombre de cas ils relèvent d'un virus ictérigène (virus B), dont l'intervention peut être démontrée par la présence de l'Antigène Australia.

Ainsi est retrouvée, aussi bien dans l'étude des ictères mortels que dans celle des incidents bénins, cette opposition entre accidents précoces d'origine thérapeutique et accidents tardifs où l'intervention d'un virus semble fréquemment en cause.
De même, le rôle important mais non exclusif du terrain se manifeste dans les 2 cas.

5 - Une notion de prudence se dégage de cette étude quant à la prescription des chimiothérapies antituberculeuses comportant de la Rifampicine ; elle impose ce puissant moyen de lutte contre le B. K. :

- la connaissance de son métabolisme chez les sujets normaux et chez les sujets à la foie altéré.
- une posologie en rapport avec les possibilités d'épuration de la glande hépatique.
- une surveillance clinique et biologique stricte surtout pendant le premier mois du traitement.

Le risque thérapeutique, s'il mérite d'être connu, ne contrindique nullement l'utilisation de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose.

°

° °

Vu, le Président de Thèse :

Professeur J. TURIAF

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur J. BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

1 - ACOCELLA G., NICOLIS F. B., et LAMARINA A.
A study on the kinetics of rifampicine in man.
Vth International Congress of Chimotherapy, Wien, 26-6, 1 - 7, 1967.

2 - ALBOT G., NEZELOF C. et LUNEL J.
La cholestase intrahépatique.
Vie Médicale, 1966, 47, 527-555.

3 - Antigène Australia : certitudes et mystères. Une question d'actualité.
La Médecine Praticienne, 1971, 422, 3-11.

4 - Antigène Australia et hépatite.
Informations. Horizons Médicaux, 1970, 175, 13 - 16.

5 - Antigène Australien, hépatite à virus et PAN.
Semaine des hôpitaux. Informations, 14 - 10, 1970.

6 - Antigène Australie
Gastroentérologie, 1970 (supplèment au n° 70), 29-33.

7 - BALEA T., MARCHE C. et MARCHE J.
I - Effets hépatobiliaires de l'association rifampicine-isoniazide.
II - Etude histologique chez la souris tuberculisée.
Thérapie, 1970, 25, 125-130.

8 - BARRE E., DANRIGAL A., DE LABARTHE B., TREGUER F., CLAVIER J., et SUBILEAU C.
Rapport d'expérimentation clinique de la Rifampicine dans le traitement de 50 tuberculoses évolutives authentifiées.
Ouest Médical, 1970, 23, 641-648.

9 - BASTIN R., PECHERE J. C., TANCREDE C., SICARD D. et HARPEY J.-P.
Premiers résultats du traitement par la rifampicine de quelques états septicémiques dont quatre avec endocardite.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1968, 119, 527-534.

10 - BENHAMOU J. P., BADER J. P., CAROLI J., FAUVERT R., PEQUIGNOT H.
Quels sont parmi les médicaments actuels ceux qui peuvent provoquer une hépatite ?
Presse Médicale - 1965, 73, 47, 2 675 - 2 677.

...

11 - BEN ISHAI Z., HELLER E., GLODBLUM N., and BECKER Y.
Rifampicine, poxvirus and trachoma agent.
Nature 1969, 224, 29-39.

12 - BENSON W. N., STEFKO P. L., and ROE M. D.
Pharmacologic and toxicologic observations on hydrazine derivatives of isonicotinic acid.
Amer. Rev. Tuberc., 1952, 65, 376-390.

13 - BERNARDOU M., CHOMY P., FREOUR P., BOLINELLI J. et WANOU J. J.
Premiers résultats dans le traitement des tuberculoses pulmonaires.
Bordeaux Médical, Juillet-août 1970, 7-8, 1855-1860.

14 - BERTHELOT P. et SICOT Ch.
Les hépatites médicamenteuses.
Gazette Médicale de France, 1969, 76, 4 141-4 150.

15 - BERTHELOT P., SICOT Ch., BENHAMOU J. P., et FAUVERT R.
Les hépatites médicamenteuses I et II.
Revue Française. Etudes cliniques et biologiques.
1965, X, 140-179.

16 - BONNEAU H., GIRBAL J. P., ALIBERT R., VARETTE Y., TARANGER J.
Rifampicine et ponction-biopsie hépatique.
Marseille Médical, 1970, 107, 800-801.

17 - BOUSQUET M.
De l'antigène au virus de l'hépatite.
Concours médical, 1970, 92, 3, 505-508.

18 - BROCARD H., ATTOUN G., DEPIERRE A., MUON N. et TOBE F. M.
La rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaires. A propos de 40 observations.
Rev. Tub. Pneumol., 1969, 33 bis, 173-176.

19 - BROUET G.
L'expérience française de la Rifampicine.
Journal de Médecine du Maroc, 1969, 5, 669-675.

20 - BROUET G.
L'expérience française de la Rifampicine.
Bull. Union Internationale contre la Tuberculose, 1970, 43, 64-75.

21 - BROUET G.
Problèmes thérapeutiques d'actualité. II. Action thérapeutique des nouveaux antibiotiques. Critères d'activité.
XVI - Confrès national de la Tuberculose et des maladies respiratoires.
Bordeaux 1970 - Masson et Cie édit., Paris, 163-200.

...

22 - BROUET G., MODAI J., et VEGEZ P.
Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie.
Rev. Tub. et Pneumol., 1969, 33, 27-42.

23 - BURNS J. J., CONNEY A. M., et KOSTER R.
Stimulatory effect of chronic drugadministration on drug, metabolizing enzymes in liver microsomes.

24 - CAPELLE P., MORA M., FELDMANN G., BERTHELOT P. et FAUVERT R.
Action de la rifampicine sur le fonctionnement hépatique de l'homme.
Communication personnelle, Lepetit S. A.

25 - CAROLI J. et OPOLON P.
Hépatites cholestatiques médicamenteuses.
Rev. Prat. 1968, 15; 2 279-2 289.

26 - CAROLI J. et coll.
Les ictères de la Rifampicine.
Hôpital St Antoine, colloque du 10.10.1970
Revue Médico-chirurgicale des Mal. du foie.
1971, 46, 3, 123-135.

27 - CAROLI J. et coll.
Antigène Australia et hépatites.
Revue Médico-chirurgicale des Mal. du foie.
1971, 46, 1, 15-26.

28 - CHEVREL B.
Rifampicine et foie.
La Presse Médicale, oct. 1971, 79, 43, 1911-1912.

29 - CHEVREL B.
L'antigène Australia est-il le virus de l'hépatite ?
La Presse Médicale, oct. 1969, 77, 45, 1594.

30 - CHOUBRAC P. et LANCELIN B.
Traitement actuel de la tuberculose pulmonaire.
Les feuillets du Praticien, déc. 1970, 35, 2, 747-758.

31 - CONSTANS P., MORINY, SAINT-PAUL M., BONNAUD G., COURY C. et BARIETY M.
L'association rifampicine-isoniazide. Résultats bactériologiques et radio-cliniques du traitement de 56 tuberculoses pulmonaires récentes.
Rev. Tub. et Pneumol. 1969, 33 bis, 147-157.

32 - CONSTANS P., MORINY, COURY C. et BARIETY M.
Le traitement de la tuberculose pulmonaire récente par l'association rifampicine-isoniazide.
Acta Tuberculosea Pneumologica Belgica, 1969, 60, 545-553.

...

33 - COURY C., CONSTANS P., PARROT R., et BARON A.
Résultats du traitement par rifampicine-isoniazide chez 100 tuberculeux à bacilles sensibles au expérimentation contrôlée pendant 6 à 24 mois.
Rev. Tub. Pneumol. 1970, 34, 688-697.

34 - CURCI G., NINNI A. et SCOLES E.
Quelques recherches sur la pharmacinétique de la Rifampicine.
Rev. Tub. et Pneumol., 1969, 33 bis, 81-90.

35 - DADDI G., LUCCHESI M.
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose à mycobactéries polyrésistantes. Observations cliniques et de laboratoire.
Acta Tuberculosea-Pneumologica Belgica, 1969, 80, 442-449.

36 - DEGROIX G., KREIS B., SORS C., BIREMBAUM J., LE LIRZIN M. et CANETTI G.
Comparaison entre les régimes rifampicine-isoniazide administrés quotidiennement et rifampicine-isoniazide administrés deux fois par semaine.
Rev. Tub. et Pneumol., 1969, 33, 751-768.

37 - DELAUDE A., MONNIER J., ALBAREDE J. L., BOURSE R. et PUEL MmeJ.
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Premiers résultats.
Rev. Tub. Pneumol. 1969, 33 bis, 155-162.

38 - DEROT M., TUTIN M., BENACHERRAF A., WAJCNER G. et LE GRAIN M.
Les Ictères infectieux secondaires aux septicémies à point de départ urinaire chez l'adulte.
Hôp. St Antoine - Colloque du 12.12.1964.
Rev. Med. Chir. du foie 1965, 40, 1, 40-68.

39 - DESPIERRES G., BONNET P. A., PMEU P. H.
La place de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
M. P. 1971, 2, 442, 124.

40 - ESPIE J.
Présentation des résultats obtenus lors du traitement de 423 tuberculeux pulmonaires par la Rifampicine.
Rev. Tub. Pneumol. 1969, 33 bis, 307-314.

41 - FAVEZ G. et WILLA C.
Observations préliminaires sur l'emploi de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tub. Pneumol. 1969, 33 bis, 199-206.

42 - FERNET M.
Métabolisme et accidents de la rifampicine.
Vie Médicale. 1972, 1, 34, 4217-4228.

...

43 - FREOUR P., BERNADOU M., CHOMY P., BOLINELLI J. et WANOU J.J.
Rifampicine, isoniazide. Résultats thérapeutiques dans les tuberculoses pulmonaires de première atteinte.
Rev. Tub. Pneumol. 1970, 34, 698-706.

44 - FURESZ S., MAPELLI E., PALLANZA R., et SCOTTIR
Rifampicin ; a new rifampicin. III - Asorption, distribution and elimination in man.

45 - GEFFROY Y., SEGRESTIN M., ROPARTZ C. et GILBERT D.
Le test de transformation lymphoblastique dans les hépatites médicamenteuses.
Presse Médicale, 1970, 78, 1844.
Lille Médical, 1970, 15, 1193-1198.

46 - GIRARD M.
Hépatites cytolytiques médicamenteuses.
Rev. Prat. 1968, 18, 2257-2277.

47 - GODEAU P., CATZ G., CENAC A., DE SAINT MAUR P., RADVANYI M. F.
Ictère d'évolution fatale au cours d'un traitement par la rifampicine.
Ann. Méd. Int., Fév. 1972, 123, 2, 119-120.

48 - GRAISELY B., EMERY J. P., HUGUES F. C., MARCHE J.
Rifampicine et ictère. Observations chez l'homme.
Thérapie, 1971, 26, 655-669.

49 - GUILLERMAND J.
Interférences hépatiques de la rifampicine.
Rev. Prat. 1970, 20, 2415-2433.

50 - GYSELEN A.
Rev. Tub. Pneumol. 1969, 33 bis, 326-328.

51 - HECHT Y.
Un tournant en hépatologie : l'antigène Australia.
Rev. Med. chir. des Mal. du foie, 1969, 44, 5, 199-200.

52 - HUGUES F. C., MARCHE C. et MARCHE J.
Effets hépatobiliaires de l'association rifampicine - isoniazide. I. Etude histologique chez le rat.
Thérapie, 1969, 24, 899-906.
Thérapie, 1970, 25, 131-136.

53 - JEAN R., BONNET H., PAGES A., DUMAS R., et CREZE J.
Hépatite médicamenteuse probable sous traitement par la rifampicine et l'isoniazide.
Soc. Franco-Catalane de Pédiatrie : 6 et 7 juin 1970.
Ann. Pédiatrie 1972, 19, 4, 307-311.

...

54 - JARNIOU A. P.
Reflexion sur la tuberculose pulmonaire du vieillard.
Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 30, 1947-1955.

55 - KALB M.
Rev. Tub. Pneumol. 1969, 33 bis, 291 et 336-337.

56 - KEBERLE H., MEYER-BUNOT H. G. et SCHMID K.
Pharmakokinetic and metabolic studies with labeled rifamycin antibiotics.
Antimicrobial agent and chimotherapy, 1966, 365-370.

57 - LAMY P., ANTHOINE D., VAILLANT G., MONNEAU J.P., GEORGES J.C., CAUBEL F. et LAMBERT H.
Etude préliminaire concernant l'action de la rifampicine dans le traitement des tuberculoses pulmonaires chroniques et des rechutes. Intérêt de l'association rifampicine -ethambutol (à propos de 28 observations).
Rev. Tub. Pneumol., 1969, 33 bis, 209-222.

58 - La tuberculose en 1970.
La thérapeutique quotidienne du médecin praticien.
Fascicule n° 7, Labo. CIBA.

59 - LE CAM J., CHARPIN J., ROUTIER J., LEBRUN J. et GIRBAL J.P.
Etude clinique et thérapeutique de la Rifampicine.
A propos de 246 tuberculeux traités en association thérapeutique.
Marseille Médical, 1970, 107, 774-781.

60 - LEMAIRE L.
Les hépatites virales et l'antigène Australia.
Le Progrès Médical, 1970, 98, 345-352.

61 - LESKI M., GRIVAUX G., et COUROUCE-PAUTY A. M.
L'antigène Australia dans une unité d'hémodialyse.périodique et de transplantation rénale.
La Presse Médicale. 1971, 9, 391-394.

62 - LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., ACHARD F. et BREFORT G.
Les ictères au cours du traitement par la rifampicine (12 observations).
Rev. Tub. Pneumol., 1969, 33, 393-403.

63 - LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., DRUTEL P. et BREFORT G.
Epidémiologie de l'ictère chez 1974 tuberculeux hospitalisés traités ou non par la Rifampicine.
Rev. Tub. Pneumol., 1970, 34, 296-304.

64 - LEVI-VALENSI P., GIROULLE H., PLAQUET R., DUPAS J. L. et ABRIC J.
Etude des variations des transaminases avant out traitement et au cours du traitement de la tuberculose par la Rifampicine.
Rev. Tub. Pneumol. 1970, 34, 3, 422-428.

65 - LUCCHESI M.
Activité thérapeutique de la rifampicine à l'égard de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tub. Pneumol. 1969, 33, 163-171.

66 - MARCHE J., HUGUES F. C., GRAISELY B. et MARCHE C.
L'hépatite provoquée par l'association de rifampicine et d'isoniazide.
Ann. Med. Int., oct. 71, 122, 10, 1045-1054.

67 - MARION L.
A propos d'une épidémie d'ictère en sanatorium (la Meuse).
Rev. tub. pneumol. 1968, 52, 3, 458-467.

68 - MINICONI P.
Les hépatites médicamenteuses.
Médicorama. 1967, 34.

69 - MORERE P., STAIN J. P., CHAUVET M. C., LUCE J. P. et LEPROVOST J.
Essais cliniques de la rifadine.
Rev. Rub. Pneumol. 1969, 33 bis, 177-198.

70 - MORERE P., STAIN J. P., BOURREILLE J., MATRAY F. et METAYER P.
Etudes des fonctions hépatiques chez les malades traités par la Rifampicine.
Rev. Tub. Pneumol. 1970, 34, 403-414.

71 - MORERE P., STAIN S. P., BOURREILLE J. et NOUVET G.
Ictère et cytolyse chez les malades recevant à la fois rifampicine et isoniazide.
Rev. Tub. Pneumol., 1970, 34, 8, 1 110-1 119.

72 - MORERE P.
Acquisitions récentes dans le traitement de la tuberculose.
Ouest Médical - 24è année, n° 11, 1971, 1221-1224.

73 - NAUDIN G.
L'antigène Australia.
TOR, 1970, n° 104, 2-7.

74 - NAUDIN G.
Valeur diagnostic de l'antigène Australia.
Le Concours médical, 1970, 92, 50, 9391-9392.

75 - OPOLON P.
Le spécialiste répond (l'antigène Australia).
Vie médicale. 1972, 3, 829-830.

...

76 - OPOLON P., CARTRON J., CHICOT D., et CAROLI J.
Application du test de transformation lymphoblastique au diagnostic de certaines hépatites médicamenteuses.
La Presse médicale. 1969, 77, 54, 2041-2044.

77 - OUDEA P., DOMART-OUDEA M. C., et FAUVERT R.
L'ultrastructure hépatique.
Revue Franç. Et. Clin. biol., 1967, 12, 527-543,641-665.

78 - OURY M., TUCHAIS E. et TUCHAIS M.
Epidémiologie des ictères dans un service de phtisiologie. Responsabilité de la rifampicine.
Rev. Tub. Pneumol. 1970, 34, 415-422.

79 - PAOLAGGI J. A.
Accidents hépatiques dus à la rifampicine.
Vie Méd., 1972/1, 1005-1006.

80 - PESENDORFER F. et KRASSNITZKY (Autriche)
L'antigène Australia de l'hépatite sérique. Mise en évidence et signification clinique.
Triangle. Journal Sandoz des Sciences Médicales.
2è trimestre 1971, XI, 2, 107-112.

81 - PIERON R., MARIEN C., JAGUEUX M., KAUFFMAN J. P. et BOTERO M.
Ictère et rifampicine.
Ann. Méd. Int. 1971, 122, N° 8-9, 889-896.

82 - PIERON R., et MARIEN C.
Foie et Rifampicine.
"Journées de Pneumologie" Entretiens de Bichat 1972.

83 - PIERON R., MARRIEN Cl., KAUFFMAN J. P., JAGUEUX M. et GATEAU Ph.
Ictères et Rifampicine.
Méd. Int., 1972, 7, 1, 43-62.

84 - PIERON R. et MARIEN Cl.
Les accidents de la Rifampicine.
Progrès Médical. 1971, 99, 13-16.

85 - PERON R., MARIEN Cl. et JAGUEUX M.
Ictères et Rifampicine.
Sem. Hôp. Paris - 1971, 47, 20, 1286-1295.

86 - POPPER H. et SHAFFNER F.
Drug - induced hepatic injury.
Annals of Internal Medicine 1959, 51, 4, 1230-1250.

87 - RALEIGH J.
Rifampicin and Ethambutol, therapy for retreatmen of pulmonary tuberculosis, preliminary results of the pilot trial.
Pulmonary Disease Conference : 20 - 22 january 1969, Cleveland, Ohio, 67-74.

88 - SCHARER L. and SMITH J.
Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patiens receiving isoniazid.
Annals of Internal Medicine 1969, 71, 6, 1113-1120.

89 - SOULIER J.P.
Evolution des connaissances concernant l'antigène Australia.
Gaz. Méd. de France 1972, 79, 32, 5515-5522.

90 - SOULIER J. P.
Antigène Australia "Hepatitis Associated Antigen" (HAA).
Médecine Interne. 1971, 6, 6 et 7, 421-435.

93 - TACQUET A., SAVINEL E., DEVULDER B. et DUTHOIT A.
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Acta tuber. Pneumo. Belgica. 1969, 60, 529-544.
Rev. Tuber. Pneumol. 1969, 33 bis, 135-146.

94 - TARANGER J.
Foie et rifampicine.
Immex, oct. 1971, 8, (10), 1233-1240.

95 - TARANGER J., CHAMBOORLIER P., TERRASSON DE FOUGERES G., ALBERT R. et VARETTE Y.
Rifampicine et ponction-biopsie hépatique.
Rev. d'information du corps médical 1970, 7, 57-58.

96 - TARANGER J., GIRBAL J. P., TERRASSON DE FOUGERES G. et AUBERT R.
Coma hépatique par surdosage en rifampicine.
Marseille Médical. 1970, 107, 923-925.

97 - TARANGER J., GIRBAL J. P. et GIACCHERO G.
Rifampicine et fonctions hépatiques. A propos de 72 ponctions-hépatiques.
Rev. Tub. Pneumol. 1970, 34, 717-720.

98 - TENCONI L. et ARRIGONI-MARTELLI E.
Experimental study of Rifampicin and isoniazid effect on rat liver.
Vè congrès international des maladies infectieuses.
Vienne (Autriche) 31 août - 5 sept. 1970.

99 - Thèse de doctorat en médecine de Mme N'GUYEN LONG DEN
Paris - 1970.

100 - Thèse de doctorat en médecine de Melle U. GROSEILLE
Paris - 1972.

...

101 - Tolérance hépatique de la Rifampicine.
Réunion du 13 février 1970 (Paris)
Laboratoire LEPETIT.

102 - TOURAINE R.
Note sur 36 cas de tuberculoses traités par la Rifampicine pendant l'année 1968.
Rev. Tub. Pneumol. 1969, 33 bis, 349-354.

103 - TRICOIRE J. et MARECAUX L.
La Rifampicine : son intérêt et ses limites dans les tuberculoses chroniques ou graves d'emblée, avec ou sans ethambutol associé.
Rev. Tub. Pneumol. 1969, 33, 226-241.

104 - TRON Ph.
L'antigène Australia : ses relations avec le virus de l'hépatite.
Gaz. Méd. de France. 1970, 77, 27, 5847-5850.

o

o o